

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 026**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A01N 43/56** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11724405 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2576516**

54 Título: **N-[(het)arilalquil]]pirazol (tio)carboxamidas y sus análogos heterosustituídos**

30 Prioridad:

**15.11.2010 EP 10356033**

**27.07.2010 US 368030 P**

**03.06.2010 EP 10356019**

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

**07.04.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

**(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10**

**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**BENTING, JÜRGEN;**

**BRAUN, CHRISTOPH;**

**COQUERON, PIERRE-YVES;**

**CRISTAU, PIERRE;**

**DAHMEN, PETER;**

**DESBORDES, PHILIPPE;**

**GARY, STÉPHANIE;**

**GREUL, JÖRG;**

**HADANO, HIROYUKI;**

**KNOBLOCH, THOMAS;**

**MEISSNER, RUTH;**

**WACHENDORFF-NEUMANN, ULRIKE y**

**WILLMS, LOTHAR**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 533 026 T3**

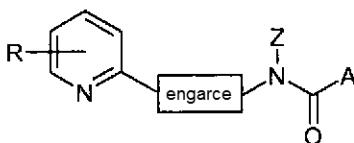
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

N-[(het)arilalquil]]pirazol (tio)carboxamidas y sus análogos heterosustituídos

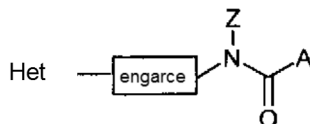
La presente invención se refiere a N-[(het)arilalquil]] pirazolcarboxamida o tiocarboxamida y sus análogos fungicidas heterosustituídos, sus procedimientos de preparación y los compuestos intermedios para su preparación, su uso como fungicidas, particularmente en la forma de composiciones fungicidas y procedimientos para el control de los hongos fitopatógenos de plantas usando estos compuestos o sus composiciones.

En las solicitudes de patente internacional WO-2004/074280, WO-2005/058833, WO-2005/085238, WO-2005/103006, WO-2006/122955, WO-2007/108483 y WO-2008/081011 están abarcados genéricamente determinados derivados de pirazolcarboxamida en una amplia descripción de numerosos compuestos de la siguiente fórmula:



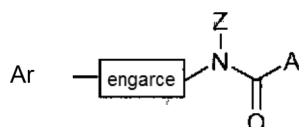
en la que A representa un grupo heterocíclico sustituido de 5 miembros que puede representar diversos anillos entre los cuales un anillo de pirazol, Z puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo y el grupo 2-piridilo sustituido o no sustituido está unido al resto pirazolcarboxamida por medio de un engarce de 2 átomos. Sin embargo, no existe descripción o sugestión explícita para seleccionar en esos documentos cualquiera de dichos derivados en los que A representa un grupo 1-alquil-3-(difluoro o dicloro) metil-5-(cloro o fluoro)-4-pirazolilo.

En las solicitudes de patente internacional WO-2006/008193, WO-2006/008194, WO-2006/108791, WO-2006/117358, WO 2007/006739, WO-2008/151828, WO-2009/003672, WO-2010/1084078 y WO-2011/003683 están abarcados de forma genérica determinados derivados de pirazolcarboxamida en una amplia descripción de numerosos compuestos de la siguiente fórmula:



en la que A representa un grupo heterocíclico sustituido de 5 miembros que puede representar diversos anillos entre los cuales está un anillo de pirazol, Z puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un grupo cicloalquilo y el Het puede representar diversos heterociclos de 5 y 6 miembros (condensados) que están unidos al resto pirazolcarboxamida por medio de un engarce de 2 átomos. Sin embargo, no existe descripción o sugestión explícita para seleccionar en esos documentos cualquiera de dichos derivados en los que A representa un grupo 1-alquil-3-(difluoro o dicloro) metil-5-(cloro o fluoro)-4-pirazolilo.

En las solicitudes de patente internacional WO-2006/16708, WO-2007/060164, WO-2007/060166, WO-2007/134799, WO-2007/141009, WO-2007/144174, WO-148570, WO-2010/063700, JP-2007/210924 y JP-2008/115084 están abarcados de forma genérica determinados derivados de pirazolcarboxamida en una amplia descripción de numerosos compuestos de la siguiente fórmula:



en la que A representa un grupo heterocíclico sustituido de 5 miembros que puede representar diversos anillos entre los cuales está un anillo de pirazol, Z puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi o un grupo cicloalquilo y Ar puede un grupo fenilo o naftilo sustituido o no sustituido que está unido al resto pirazolcarboxamida por medio de un engarce de 2 átomos. Sin embargo, no existe descripción o sugestión explícita para seleccionar en esos documentos cualquiera de dichos derivados en los que A representa un grupo 1-alquil-3-(difluoro o dicloro) metil-5-(cloro o fluoro)-4-pirazolilo.

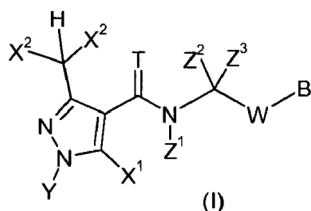
Es siempre de un alto interés en el campo de los agroquímicos el uso de compuestos pesticidas más activos que los compuestos ya conocidos por la persona experta siempre que se puedan utilizar cantidades reducidas de

compuesto a la vez que se conserva una eficacia equivalente.

Además, el suministro de nuevos compuestos pesticidas con mayor eficacia reduce fuertemente el riesgo de aparición de cepas resistentes en los hongos que se van a tratar.

5 Se ha encontrado ahora una nueva familia de compuestos que muestran actividad fungicida mejorada en comparación con la familia generalmente conocida de dichos compuestos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una N-[(het)ariletil] pirazolcarboxamida o derivado de tiocarboxamida de fórmula (I)



en la que

- 10
- X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de halógeno;
  - Y representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
  - T representa O o S;
  - W representa CZ<sup>4</sup>Z<sup>5</sup>; O; S; SO; SO<sub>2</sub>; NR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>; SiZ<sup>7</sup>Z<sup>8</sup>; o -C(=U)-;
- 15
- B representa un anillo de fenilo que puede estar sustituido por hasta 5 grupos X que pueden ser iguales o diferentes; un anillo de naftilo que puede estar sustituido por hasta 7 grupos X que pueden ser iguales o diferentes; o un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 miembros, monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de la lista que consiste en N, O, S, que pueden estar sustituidos con hasta 6 grupos X que pueden ser iguales o diferentes;
- 20
- X representa un átomo de halógeno; nitro; ciano; isonitrilo; hidroxilo; amino; sulfanilo; pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanilo; formilo; formiloxi; formilamino; un grupo alquilo (hidroxilo-imino)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; (alcoxi-imino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; (alquenilo-imino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; (alquinoxilo-imino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; (benciloxi-imino)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; carboxi; carbamoilo; N-hidroxycarbamoilo; carbamato; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquiniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquiniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido; halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; (cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; (cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; (cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; tri(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-sililo sustituido o no sustituido; tri(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-sililo sustituido o no sustituido; alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carboniloxi sustituido o no sustituido; halogenoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carboniloxi que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilamino sustituido o no sustituido; halogenoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilamino que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carboniloxi sustituido o no sustituido; halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carboniloxi que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbamoilo sustituido o no sustituido; dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbamoilo sustituido o no sustituido; alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carboniloxi sustituido o no sustituido; dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carboniloxi sustituido o no sustituido; N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquil)hidroxilo carbamoilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbamoilo sustituido o no sustituido; N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbamoilo; arilo que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; ariloxi que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilsulfanilo que puede estar sustituido por hasta 6 grupos
- 45

- Q que pueden ser iguales o diferentes; arilamino, que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sulfanilo, que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; o arilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> amino, que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; o
- 5
- dos sustituyentes X junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, carbociclo saturado o heterociclo saturado, que puede estar sustituido por hasta cuatro grupos Q que pueden ser iguales o diferentes;
- 10
- Z<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; un grupo formilo; un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido por hasta 10 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden seleccionar en la lista que consiste en átomos de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilo que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo o dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo;
- 15
- Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> representan de forma independiente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno, ciano; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; alquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilo sustituido o no sustituido;
- 20
- o dos sustituyentes Z<sup>i</sup> y Z<sup>i+1</sup> siendo i un entero entre 2 y 4, junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un carbociclo saturado de 3 miembros, 4, 5, o 6 o 7 miembros que puede estar sustituido por hasta cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden seleccionar en la lista que consiste en átomos de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> que comprende hasta 5 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes;
- 25
- Z<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno; un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; un halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; un halogenoalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un alquino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; un halogenoalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido; un halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; formilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilo sustituido o no sustituido; un halogenoalquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilo sustituido o no sustituido; un halogenoalcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilo sustituido o no sustituido; un halogenoalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; fenilmetileno que puede estar sustituido por hasta 7 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; o fenilsulfonilo que puede estar sustituido por hasta 5 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes;
- 30
- Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> representan de forma independiente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido
- 35
- U representa O; S; N-OR<sup>a</sup> o N-CN;
- 40
- R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno; un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido; o un halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que comprende hasta 7 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes;
- 45
- Q representa independientemente un átomo de halógeno; ciano; nitro; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; halogenoalquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, tri(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)sililo sustituido o no sustituido; tri(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)silil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; (alcoxi-imino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido; o (benciloxi-imino)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido;
- así como sus sales, N-óxidos, complejos metálicos, complejos metaloides e isómeros ópticamente activos.
- 50
- Para los compuestos de acuerdo con la invención, los siguientes términos genéricos se usan generalmente con los siguientes significados:
- halógeno significa flúor, bromo, cloro o yodo.
- carboxi significa -C(=O)OH;

carbonilo significa -C(=O)-

carbamoilo significa -C(=O)NH<sub>2</sub>;

N-hidroxicarbamoilo significa -C(=O)NHOH;

SO representa un grupo sulfóxido;

5 SO<sub>2</sub> representa un grupo sulfona;

- un grupo alquilo, un grupo alqueno y un grupo alquino así como los restos que contienen estos términos, pueden ser lineales o ramificados;

10 • el resto arilo contenido en un grupo arilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilalqueno y un grupo arilalquino así como los restos que contienen estos términos, pueden ser un grupo fenilo que puede estar sustituido por hasta 5 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes, un grupo naftilo que puede estar sustituido por hasta 7 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes o un grupo piridilo que puede estar sustituido por hasta 4 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes;

- heteroátomo significa azufre, nitrógeno u oxígeno,

15 • en el caso de un grupo amino o el resto amino de cualquier otro grupo que comprende amino, sustituido por dos sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, los dos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterociclo, preferentemente un grupo heterociclo de 5 a 7 miembros, que puede estar sustituido o que puede incluir otros heteroátomos, por ejemplo, un grupo morfolino o un grupo piperidinilo.

20 • salvo que se indique otra cosa, un grupo o un sustituyente que está sustituido de acuerdo con la invención puede estar sustituido por uno o más de los siguientes grupos o átomos: un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un grupo carbamoilo, un grupo N-hidroxicarbamoilo, un grupo carbamato, un grupo (hidroxil-imino)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un tri(alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)siloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tri(alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)siloalquil-cicloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un halogenocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalcoxilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquinoxilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalquinoxilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquilcarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> un dialquilcarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquinoxilcarbamoilo, un alcoxilcarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alcoxilcarbamoilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un alcoxilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalcoxilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquilaminocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un dialquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un alquinoxilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un halogenoalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquilaminosulfamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un dialquilaminosulfamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un (alcoxi-imino) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un (alquinoxil-imino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un (alquinoxilimino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un 2-oxopirrolidin-1-ilo, (benciloxilimino)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halogenoalcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi, bencilulfanilo, bencilamino, fenoxi, fenilsulfanilo o fenilamino.

45 Cualquiera de los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas de isómeros ópticos o quirales dependiendo del número de centros asimétricos del compuesto. La invención se refiere de esta manera igualmente a todos los isómeros ópticos y a sus mezclas racémicas o escalémicas (el término "escalémico" denota una mezcla de enantiómeros en diferentes proporciones) y a las mezclas de todos los estereoisómeros posibles, en todas las proporciones. Los diastereómeros y/o los isómeros ópticos se pueden separar de acuerdo con los procedimientos que son conocidos *per se* por la persona experta en la técnica.

50 Cualquiera de los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas de isómeros geométricos dependiendo del número de dobles enlaces en el compuesto. La invención se refiere de esta manera igualmente a todos los isómeros geométricos y a todas las posibles mezclas, en todas las proporciones. Los isómeros geométricos se pueden separar de acuerdo con los procedimientos generales, que son conocidos *per se* por la persona experta en la técnica. Cualquiera de los compuestos de la presente invención puede existir también en una o más formas de isómeros geométricos dependiendo de la posición relativa (sin/anti o cis/trans) de los sustituyentes del anillo B. La invención se refiere de esta manera igualmente a todos los isómeros sin/anti (o cis/trans) y a todas las posibles mezclas sin/anti (o cis/trans), en todas las proporciones. Los isómeros sin/anti (o cis/trans) se pueden separar de acuerdo con los procedimientos generales, que son conocidos *per se* por la persona experta en la técnica.

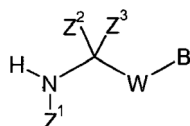
- Cualquiera de los compuestos de fórmula (I) en la que X representa un hidroxilo, un grupo sulfanilo o un grupo amino se puede encontrar en su forma tautómera resultante del desplazamiento de protones de dicho grupo hidroxilo, sulfanilo o amino. Dichas formas tautómera de dichos compuestos son también parte de la presente invención. Hablando de manera más general, todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I) en la que X
- 5 representa un grupo hidroxilo, un grupo sulfanilo o un grupo amino, así como todas las formas tautómeras de los compuestos que se pueden usar opcionalmente como intermedios en los procedimientos de preparación y que se definirán en la descripción de estos procedimientos, son también parte de la presente invención.
- Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que  $X^1$  y  $X^2$  representan de forma independiente un átomo de cloro o un átomo de flúor. Los compuestos más preferidos de acuerdo con la
- 10 invención son compuestos de fórmula (I) en la que  $X^1$  y  $X^2$  representan un átomo de flúor.
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que Y representa metilo.
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que T representa O.
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que B representa un
- 15 anillo de fenilo sustituido o no sustituido; un anillo de naftilo sustituido o no sustituido; un anillo de piridilo sustituido o no sustituido; un anillo de tienilo sustituido o no sustituido; un anillo de benzotienilo sustituido o no sustituido; los compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que B representa un anillo de fenilo sustituido o no sustituido; otros compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que B representa un anillo de 2-piridilo sustituido o no sustituido;
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que X representa de
- 20 forma independiente un átomo de halógeno; alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; tri(alquilo  $C_1-C_8$ ) sustituido o no sustituido; alcoxi  $C_1-C_8$  o halogenoalcoxi  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido que comprende hasta 9 átomos de
- 25 halógeno que pueden ser iguales o diferentes; alquilsulfanilo  $C_1-C_8$  o halogenoalquilsulfanilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; o donde dos sustituyentes X consecutivos junto con el anillo de fenilo forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo sustituido o no sustituido.
- Otros compuestos incluso más preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que X
- 30 representa independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trimetilsililo, metoxi, etoxi, metilsulfanilo, etilsulfanilo, trifluorometilo, triclorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo y difluoroclorometilsulfanilo;
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I), en la que  $Z^1$  representa un
- 35 átomo de hidrógeno; un cicloalquilo  $C_3-C_7$  no sustituido; o un cicloalquilo  $C_3-C_7$  sustituido por hasta 10 grupos o átomos que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden seleccionar en la lista que consiste en átomos de halógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alcoxi  $C_1-C_8$  o halogenoalcoxi  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; más preferentemente  $Z^1$  representa un cicloalquilo  $C_3-C_7$  sustituido o no sustituido; incluso más preferentemente  $Z^1$  representa ciclopropilo;
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que  $Z^2$ ;  $Z^3$  y  $Z^4$  y  $Z^5$
- 40 de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido o un alcoxi  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido;
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que dos sustituyentes
- 45  $Z^i$  y  $Z^{i+1}$ , siendo i un entero entre 2 y 4, junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un carbociclo saturado de 3 miembros, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente mono o polisustituido; más preferentemente un anillo de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente mono o polisustituido; incluso más preferentemente un anillo de ciclopropilo, un anillo de ciclopentilo o un anillo de ciclohexilo;
- Otros compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que  $Z^3$  y  $Z^4$  junto
- 50 con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un grupo ciclopentilo que puede estar sustituido por hasta tres grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden seleccionar en la lista que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, trifluorometilo o difluorometilo;
- Otros compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que  $Z^3$  y  $Z^4$  junto
- 55 con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido por hasta cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden seleccionar en la lista que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, trifluorometilo o difluorometilo;

- 5 Otros compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en la que Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un grupo cicloheptilo que puede estar sustituido por hasta cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes y que se pueden seleccionar en la lista que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, trifluorometilo o difluorometilo;
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en los que Z<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido;
- 10 Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I) en los que Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> independientemente representan un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> no sustituido. Más preferentemente, Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> independientemente representan un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> no sustituido. Incluso más preferentemente, Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> representan metilo.
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I), en la que U representa O.
- Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I), en la que U representa O N-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 15 Las preferencias anteriormente mencionadas con respecto a los sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden combinar de diversas maneras. Estas combinaciones de características preferidas proporcionan por tanto subclases de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Pueden combinarse los ejemplos de dichas subclases de compuestos preferidos de acuerdo con la invención:
- características preferidas de X<sup>1</sup> con características preferidas de X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - 20 • características preferidas de X<sup>2</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - características preferidas de Y con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - 25 • características preferidas de T con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - características preferidas de B con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - características preferidas de Z<sup>1</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - 30 • características preferidas de Z<sup>2</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - características preferidas de Z<sup>3</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - 35 • características preferidas de Z<sup>4</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - características preferidas de Z<sup>5</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - características preferidas de Z<sup>6</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - 40 • características preferidas de Z<sup>7</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>8</sup>, X y U;
  - características preferidas de Z<sup>8</sup> con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, X y U;
  - 45 • características preferidas de X con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup> y U;
  - características preferidas de U con características preferidas de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, T, B, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup> y X;

En estas combinaciones de características preferidas de los sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención, también se pueden seleccionar las mencionadas características preferidas entre las características más preferidas de cada uno de  $X^1$ ,  $X^2$ , Y, T, B,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $Z^7$ ,  $Z^8$ , X y U, de tal manera que formen las subclases más preferidas de los compuestos de acuerdo con la invención.

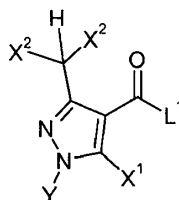
5 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un procedimiento P1 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento y en la que T representa O y que comprende hacer reaccionar un derivado de amina N-sustituido de fórmula (II) o una de sus sales:



(II)

10 en la que  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ , W y B son como se define en el presente documento; con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (III):



(III)

15 en la que  $X^1$ ,  $X^2$  e Y son como se define en el presente documento y  $L^1$  representa un grupo saliente seleccionado en la lista que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo,  $-OR^b$ ,  $-OC(=O)R^b$ , siendo  $R^b$  un alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, un haloalquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, un bencilo, un grupo 4-metoxibencilo o un grupo pentafluorofenilo; en presencia de un catalizador y en presencia de un agente de condensación cuando  $L^1$  representa un grupo hidroxilo, y en presencia de un aglutinante ácido cuando  $L^1$  representa un átomo de halógeno.

20 Los derivados de amina N-sustituídos de fórmula (II) se conocen o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos tales como la aminación reductora de un aldehído o cetona (Bioorganics and Medicinal Chemistry Letters (2006), 2014), o la reducción de iminas (Tetrahedron (2005), 11689), o la sustitución nucleófila de halógenos, mesilato o tosilato (Journal of Medicinal Chemistry (2002), 3887).

Los derivados de ácido carboxílico de fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento P2.

25 Cuando  $L^1$  representa un grupo hidroxilo, el procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia del agente de condensación. Se puede seleccionar el agente de condensación adecuado de la lista no limitada que consiste en un formador de haluro de ácido, tal como fosgeno, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro óxido de fósforo o cloruro de tionilo; anhídrido indicador, tal como cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isobutilo o cloruro de metanosulfonilo; carbodiimidias tales como N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC) u otros agentes de condensación habituales, tales como pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico, N,N'-carbonil-diimidazol, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), trifenilfosfina/tetracloro-metano, clorhidrato de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio o hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio.

30 El procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Se puede seleccionar el catalizador adecuado en la lista que consiste en 4-dimetil-aminopiridina, 1-hidroxil-benzotriazol o dimetilformamida.

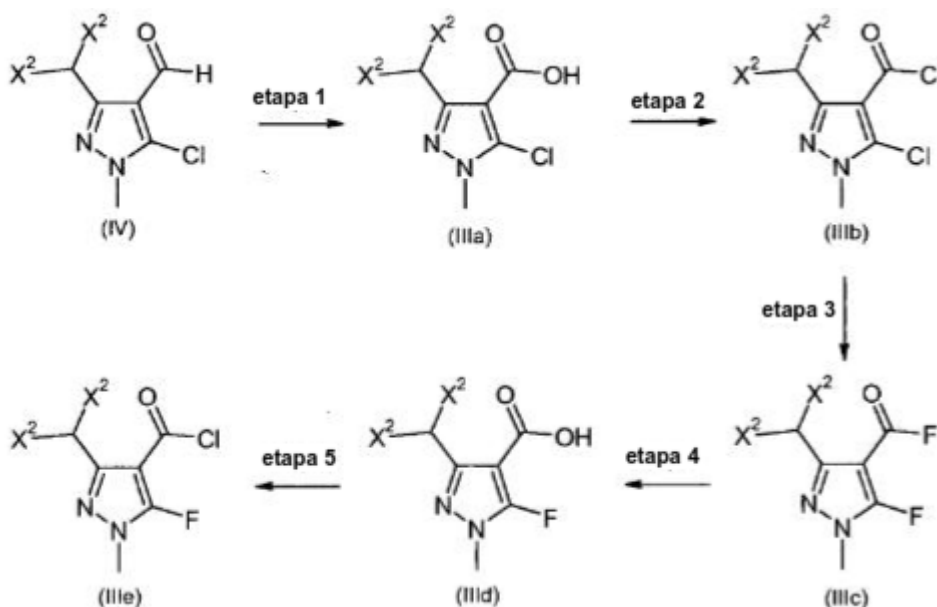
35 Cuando  $L^1$  representa un átomo de halógeno, el procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de un aglutinante ácido. Los aglutinantes ácidos adecuados para llevar a cabo el procedimiento P1 de acuerdo con la invención son en cada caso todas las bases inorgánicas y orgánicas que son habituales para dichas reacciones. Se da preferencia al uso de metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos o alcóxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio u otro hidróxido de amonio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de cesio, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato de potasio, bicarbonato sódico, acetatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como acetato sódico, acetato de potasio, acetato de calcio y también aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina,



piridina, N-metilpiperidina, N,N'-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU).

Es también posible trabajar en ausencia de un agente de condensación adicional o emplear el componente de amina en exceso, de tal manera que actúe simultáneamente como un agente aglutinante ácido.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento P2 para la preparación de derivados de ácido carboxílico de fórmula (III), en la que T representa O y se ilustra de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



#### Procedimiento P2

- 10 en el que  $X^2$  es como se ha definido en el presente documento;
- 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído se conoce del documento WO-2004/014138 (ejemplo de referencia 35).
- Se llevó a cabo el paso 1 del procedimiento P2 en presencia de un oxidante, y si es adecuado en presencia de un disolvente.
- 15 Se llevaron a cabo los pasos 2 y 5 del procedimiento P2 en presencia de un haluro de ácido, y si es adecuado en presencia de un disolvente.
- Se llevó a cabo el paso 3 del procedimiento P2 en presencia de un agente fluorante, y si es adecuado en presencia de un disolvente.
- 20 Se llevó a cabo el paso 4 del procedimiento P2 en presencia de un ácido o una base y si es adecuado en presencia de un disolvente.
- Los oxidantes adecuados para llevar a cabo el paso 1 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención son en cada caso todos los oxidantes inorgánicos y orgánicos que son habituales de dichas reacciones. Se da preferencia a utilizar permanganato de benciltrietilamonio, bromo, cloro, ácido m-cloroperbenzoico ácido crómico, óxido de cromo (VI) peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno-trifluoruro de boro, peróxido de hidrógeno-urea, 2-hidroxiperoxihexafluoro-2-propanol; yodo, catalizador de oxígeno-platino, ácido perbenzoico, nitrato de peroxiacetilo, permanganato potásico, rutenato de potasio, dicromato de piridinio, óxido de rutenio (VIII), óxido de plata (I), óxido de plata (II), nitrito de plata, clorito sódico, hipoclorito sódico, o 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo.
- 25 Los haluros de ácido adecuados para llevar a cabo los pasos 2 y 5 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención son en cada caso todos los haluros de ácidos orgánicos o inorgánicos que son habituales de dichas reacciones. Se da preferencia al uso, especialmente, de fosgeno, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro óxido de fósforo, cloruro de tionilo, o tetracloruro de carbono-trifenilfosfina.
- 30 El agente de fluoración adecuado para llevar a cabo el paso 3 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención es en cada caso todos los agentes fluorantes que son habituales de dichas reacciones. Se da preferencia a utilizar fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, difluoruro de calcio-fluoruro de potasio, o fluoruro de tetrabutilamonio.

5 Cuando se llevan a cabo los pasos 1 a 5 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención, las temperaturas de reacción pueden variarse en un intervalo relativamente amplio. En general, los procedimientos de acuerdo con la invención se llevan a cabo a temperaturas entre 0 °C y 160 °C, preferentemente entre 10 °C y 120 °C. Un medio para controlar la temperatura de los procedimientos de acuerdo con la invención es utilizar la tecnología de microondas.

Los pasos 1 a 5 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención se llevan a cabo generalmente de manera independiente a presión atmosférica. Sin embargo, en cada caso, es también posible funcionar a presión elevada o reducida.

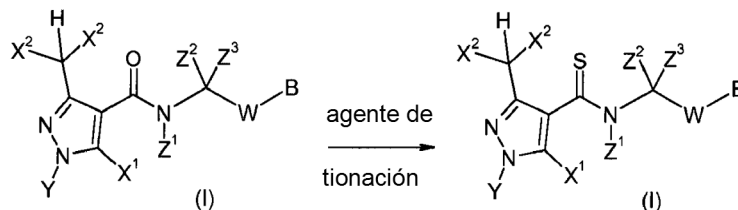
10 Cuando se lleva a cabo el paso 1 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención, generalmente se emplea un mol o bien oxidante en exceso por mol de aldehído de fórmula (IV) Es también posible emplear los componentes de reacción en otras relaciones.

Cuando se llevan a cabo los pasos 2 y 5 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención, generalmente se emplea un mol o bien haluros de ácido en exceso por mol de ácido de fórmula (IIIa) o (III d). Es también posible emplear los componentes de reacción en otras relaciones.

15 Cuando se llevan a cabo los pasos 3 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención, se emplean generalmente un mol o bien otro agente fluorante en exceso por mol de cloruro ácido (III b). Es también posible emplear los componentes de reacción en otras relaciones.

20 Cuando se llevan a cabo los pasos 4 del procedimiento P2 de acuerdo con la invención, se emplean generalmente un mol o bien un exceso de ácido o base por mol de fluoruro ácido (III c). Es también posible emplear los componentes de reacción en otras relaciones.

De acuerdo con un aspecto adicional de acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento P3 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que T representa S, comenzando por un compuesto de fórmula (I) en la que T representa O e ilustrado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



25

### Procedimiento P3

en el que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, W y B son como se define en el presente documento, en la presencia opcional de una cantidad catalítica o estequiométrica o más, de una base tal como una base inorgánica y orgánica. Se da preferencia al uso de carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato de potasio, bicarbonato sódico; bases aromáticas heterocíclicas, tales como piridina, picolina, lutidina, colidina; y también aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-aminopiridina o N-metil-piperidina.

El procedimiento P3 de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de un agente de tionación.

Los derivados de amida de partida de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos P1.

35 Los agentes de tionación adecuados para llevar a cabo los procedimientos P3 de acuerdo con la invención pueden ser azufre (S), ácido sulfhídrico (H<sub>2</sub>S), sulfuro de sodio (Na<sub>2</sub>S), hidrosulfuro de sodio (NaHS), trisulfuro de boro (B<sub>2</sub>S<sub>3</sub>), sulfuro de bis(dietilaluminio) ((AlEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S), sulfuro de amonio ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S), pentasulfuro de fósforo (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>), reactivo de Lawesson (disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiadifosfetano 2,4) o un reactivo de tionación soportado por polímero tal como se ha descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin 1 (2001), 358.

40 El compuesto de acuerdo con la presente invención puede prepararse de acuerdo con los procedimientos generales de preparación descritos anteriormente. Se apreciará sin embargo que, de acuerdo con este conocimiento general y las publicaciones disponibles, el técnico experto será capaz de adaptar este procedimiento de acuerdo con las necesidades específicas de cada compuesto, que se desea sintetizar.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere también a una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz y no fitotóxica de un compuesto activo de fórmula (I).

45 La expresión "cantidad eficaz y no fitotóxica" significa una cantidad de composición de acuerdo con la invención que es suficiente para controlar o destruir los hongos presentes o responsables de aparecer en los cultivos y que no

implican ningún síntoma apreciable de fitotoxicidad para dichos cultivos. Dicha cantidad puede variar en un amplio intervalo dependiendo del hongo que se va a controlar, del tipo de cultivo, las condiciones climáticas y los compuestos incluidos en la composición fungicida de acuerdo con la invención. Esta cantidad puede determinarse mediante ensayos sistemáticos de campo que están comprendidos en los conocimientos de una persona experta en la técnica.

De esta manera, de acuerdo con la invención, se proporciona una composición fungicida que comprende, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) que se ha definido en el presente documento y un soporte, vehículo o carga agrícolamente aceptable,

De acuerdo con la invención, el término "soporte" denota un compuesto orgánico o inorgánico, natural o sintético, que se combina o asocia con el compuesto activo de fórmula (I) para que sea más fácil aplicar, de forma notable a las partes de la planta. Este soporte por lo general es inerte y debe ser agrícolamente aceptable. El soporte puede ser un sólido o un líquido. Los ejemplos de soportes adecuados incluyen arcillas, silicatos naturales o sintéticos, sílice, resinas, ceras, fertilizantes sólidos, agua, alcoholes, En particular butanol, disolventes orgánicos, aceites minerales y vegetales y sus derivados. Se pueden usar también las mezclas de dichos soportes.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender también componentes adicionales. En particular, la composición puede comprender además un tensioactivo. El tensioactivo puede ser un emulsionante, un agente dispersante o un agente humectante de tipo iónico o no iónico o una mezcla de los mencionados tensioactivos. Se pueden mencionar, por ejemplo, las sales de ácidos poliacrílicos, sales de ácidos lignosulfónicos, sales de ácidos fenolsulfónicos o naftalenosulfónicos, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (en particular alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres de ácido sulfosuccínico, derivados de taurina (en particular alquil tauratos), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polioxiethylados, ésteres de ácidos grasos de polioles de los compuestos anteriores que contienen funciones sulfato, sulfonato y fosfato. La presencia de al menos un tensioactivo es generalmente esencial cuando el compuesto activo y/o el soporte inerte son insolubles en agua y cuando el agente vector de la aplicación es agua. Preferentemente, el contenido en tensioactivo puede estar comprendido entre un 5 % y un 40 % en peso de la composición.

De manera opcional, se pueden incluir también componentes adicionales, por ejemplo, coloides protectores, adhesivos, espesantes, agentes tixotrópicos, agentes de penetración, estabilizantes, agentes secuestrantes. De forma más general, los compuestos activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido, que se ajusta a las técnicas de formulación usuales.

En general, la composición de acuerdo con la invención puede contener de 0,05 a 99 % en peso del compuesto activo, preferentemente 10 a 70 % en peso.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden utilizarse en diversas formas tales como un dispensador en aerosol, suspensión para cápsula, concentrado para nebulización en frío, polvo granulado, concentrado emulsionable, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, gránulo encapsulado, gránulo fino, concentrado fluido para el tratamiento de semillas, gas (a presión), producto generador de gas, gránulo, concentrado para nebulización en caliente, macrogránulo, microgránulo, polvo dispersable en aceite, concentrado miscible en aceite fluido, líquido miscible en aceite, pasta, pellet vegetal, polvo para tratamiento de semillas por vía seca, semilla revestida con un pesticida, concentrado soluble, polvo soluble, solución para el tratamiento de semillas, concentrado en suspensión (concentrado fluido), líquido de volumen ultra bajo (ULV) suspensión de volumen ultra bajo (ULV) gránulos o comprimidos dispersables en agua, polvo dispersable en agua para tratamiento en suspensión acuosa, gránulos o comprimidos solubles en agua, polvo soluble en agua para tratamiento de semillas y polvo humectable. Estas composiciones no solo incluyen composiciones que son fáciles de aplicar a la planta o a la semilla que se va a tratar por medio de un dispositivo adecuado, tal como un dispositivo para pulverización o espolvoreado, sino también composiciones comerciales concentradas que deben diluirse antes de su aplicación al cultivo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden mezclar también con uno o más insecticidas, fungicidas, bactericidas, atrayentes, acaricidas o sustancia activa de feromonas u otros compuestos con actividad biológica. Las mezclas obtenidas de estas maneras tienen normalmente un espectro más amplio de actividad. Las mezclas con otros compuestos fungicidas son particularmente ventajosas.

Los ejemplos de ligandos mixtos fungicidas adecuados pueden seleccionarse en las siguientes listas:

(1) Inhibidores de la biosíntesis del ergosterol, por ejemplo (1.1) aldimorf (1704-28-5), (1.2) azaconazol (60207-31-0), (1.3) bitertanol (55179-31-2), (1.4) bromuconazol (116255-48-2), (1.5) ciproconazol (113096-99-4), (1.6) diclobutrazol (75736-33-3), (1.7) difenoconazol (119446-68-3), (1.8) diniconazol (83657-24-3), (1.9) diniconazol-M (83657-18-5), (1.10) dodemorf (1593-77-7), (1.11) acetato de dodemorf (31717-87-0), (1.12) epoxiconazol (106325-08-0), (1.13) etaconazol (60207-93-4), (1.14) fenarimol (60168-88-9), (1.15) fenbuconazol (114369-43-6), (1.16) fenhexamida (126833-17-8), (1.17) fenpropidina (67306-00-7), (1.18) fenpropimorf (67306-03-0), (1.19) fluquinconazol (136426-54-5), (1.20) flurprimidol (56425-91-3), (1.21) flusilazol (85509-19-9), (1.22) flutriafol (76674-21-0), (1.23) furconazol (112839-33-5), (1.24) furconazol-cis (112839-32-4), (1.25) hexaconazol (79983-71-4), (1.26) imazalilo (60534-80-7), (1.27) sulfato de imazalilo (58594-72-2), (1.28) imibenconazol (86598-92-7), (1.29) ipconazol (125225-28-7), (1.30)

- metconazol (125116-23-6), (1.31) miclobutanilo (88671-89-0), (1.32) naftifina (65472-88-0), (1.33) nuarimol (63284-71-9), (1.34) oxpoconazol (174212-12-5), (1.35) paclobutrazol (76738-62-0), (1.36) pefurazoato (101903-30-4), (1.37) penconazol (66246-88-6), (1.38) piperalino (3478-94-2), (1.39) procloraz (67747-09-5), (1.40) propiconazol (60207-90-1), (1.41) protioconazol (178928-70-6), (1.42) piributicarb (88678-67-5), (1.43) pirifenox (88283-41-4), (1.44) quinconazol (103970-75-8), (1.45) simeconazol (149508-90-7), (1.46) espiroxamina (118134-30-8), (1.47) tebuconazol (107534-96-3), (1.48) terbinafina (91161-71-6), (1.49) tetraconazol (112281-77-3), (1.50) triadimefon (43121-43-3), (1.51) triadimenol (89482-17-7), (1.52) tridemorf (81412-43-3), (1.53) triflumizol (68694-11-1), (1.54) triflorina (26644-46-2), (1.55) triticonazol (131983-72-7), (1.56) uniconazol (83657-22-1), (1.57) uniconazol-p (83657-17-4), (1.58) viniconazol (77174-66-4), (1.59) voriconazol (137234-62-9), (1.60) 1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)cicloheptanol (129586-32-9), (1.61) 1-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (110323-95-0), (1.62) N'-{5-(difluorometil)-2-metil-4-[3-(trimetilsilil)propoxi]fenil}-N-etil-N-metilimidoforamida, (1.63) N-etil-N-metil-N'-{2-metil-5-(trifluorometil)-4-[3-(trimetilsilil)propoxi]fenil}imidoforamida y (1.64) O-[1-(4-metoxifenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-il]1H-imidazol-1-carbotioato (111226-71-2).
- (2) inhibidores de la cadena respiratoria en el complejo I o II, por ejemplo (2.1) bixafeno (581809-46-3), (2.2) boscalid (188425-85-6), (2.3) carboxin (5234-68-4), (2.4) diflumetorim (130339-07-0), (2.5) fenfuram (24691-80-3), (2.6) fluopiram (658066-35-4), (2.7) flutolanilo (66332-96-5), (2.8) fluxaproxad (907204-31-3), (2.9) furametpir (123572-88-3), (2.10) furmeciclox (60568-05-0), (2.11) isopirazam (mezcla de racemato sinepimérico 1 RS,4SR,9RS y racemato anti-epimérico 1 RS,4SR,9SR) (881685-58-1), (2.12) isopirazam (racemato anti-epimérico 1RS,4SR,9SR), (2.13) isopirazam (enantiómero anti-epimérico 1R,4S,9S), (2.14) isopirazam (enantiómero anti-epimérico 1S,4R,9R), (2.15) isopirazam (racemato sinepimérico 1RS,4SR,9RS), (2.16) isopirazam (enantiómero sinepimérico 1 R,4S,9R), (2.17) isopirazam (enantiómero sinepimérico 1S,4R,9S), (2.18) mepronilo (55814-41-0), (2.19) oxicarboxina (5259-88-1), (2.20) penflufeno (494793-67-8), (2.21) pentiopirad (183675-82-3), (2.22) sedaxano (874967-67-6), (2.23) tifulzamida (130000-40-7), (2.24) 1-metil-N-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.25) 3-(difluorometil)-1-metil-N-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.26) 3-(difluorometil)-N-[4-fluoro-2-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxi)fenil]-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxamida, (2.27) N-[1-(2,4-diclorofenil)-1-metoxipropan-2-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (1092400-95-7) (documento WO 2008148570), (2.28) 5,8-difluoro-N-[2-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil]etil]quinazolin-4-amina (1210070-84-0) (documento WO2010025451) y (2.29) N-[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.
- (3) inhibidores de la cadena respiratoria en el complejo III, por ejemplo (3.1) ametoctradina (865318-97-4), (3.2) amisulbrom (348635-87-0), (3.3) azoxistrobina (131860-33-8), (3.4) ciazofamida (120116-88-3), (3.5) coumetoxiestrobina (850881-30-0), (3.6) coumoxiestrobina (850881-70-8), (3.7) dimoxiestrobina (141600-52-4), (3.8) enestroburina (238410-11-2) (documento WO 2004/058723), (3.9) famoxadona (131807-57-3) (documento WO 2004/058723), (3.10) fenamidona (161326-34-7) (documento WO 2004/058723), (3.11) fenoxiestrobina (918162-02-4), (3.12) fluoxaestrobina (361377-29-9) (documento WO 2004/058723), (3.13) kresoxim-metilo (143390-89-0) (documento WO 2004/058723), (3.14) metominoestrobina (133408-50-1) (documento WO 2004/058723), (3.15) oriasastrobina (189892-69-1) (documento WO 2004/058723), (3.16) picoxiestrobina (117428-22-5) (documento WO 2004/058723), (3.17) piracloestrobina (175013-18-0) (documento WO 2004/058723), (3.18) piramtoestrobina (915410-70-7) (documento WO 2004/058723), (3.19) piraoxiestrobina (862588-11-2) (documento WO 2004/058723), (3.20) piribencarb (799247-52-2) (documento WO 2004/058723), (3.21) triclopircarb (902760-40-1), (3.22) trifloxiestrobina (141517-21-7) (documento WO 2004/058723), (3.23) (2E)-2-(2-[[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoropirimidin-4-il]oxi]fenil)-2-(metoximino)-N-metiletanamida (documento WO 2004/058723), (3.24) (2E)-2-(metoxiimino)-N-metil-2-(2-[[{(1E)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilideno]amino]oxi]metil]fenil)etanamida (documento WO 2004/058723), (3.25) (2E)-2-(metoxiimino)-N-metil-2-{2-[(E)-{(1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino)metil]fenil}etanamida (158169-73-4), (3.26) (2E)-2-{2-[[{(1 E)-1-(3-[(E)-1-fluoro-2-feniletetil]oxi]fenil)etiliden]amino]oxi]metil]fenil}-2-(metoximino)-N-metiletanamida (326896-28-0), (3.27) (2E)-2-{2-[[{(2E,3E)-4-(2,6-diclorofenil)but-3-en-2-ilideno]amino]oxi]metil]fenil}-2-(metoxiimino)-N-metiletanamida, (3.28) 2-cloro-N-(1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridina-3-carboxamida (119899-14-8), (3.29) 5-metoxi-2-metil-4-(2-[[{(1E)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilideno]amino]oxi]metil]fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, (3.30) metil (2E)-2-{2-[[{(ciclopropil)[4-metoxifenil]imino]metil]sulfanil]metil]fenil}-3-metoxiprop-2-enoato (149601-03-6), (3.31) N-(3-etil-3,5,5-trimetilciclohexil)-3-(formilamino)-2-hidroxibenzamida (226551-21-9), (3.32) 2-{2-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]fenil}-2-metoxi-N-metilacetamida (173662-97-0) y (3.33) (2R)-2-{2-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]fenil}-2-metoxi-N-metilacetamida (394657-24-0).
- (4) inhibidores de la mitosis y de la división celular, por ejemplo (4.1) benomilo (17804-35-2), (4.2) carbendazim (10605-21-7), (4.3) clorfenazol (3574-96-7), (4.4) dietofencarb (87130-20-9), (4.5) etaboxam (162650-77-3), (4.6) fluopicolida (239110-15-7), (4.7) fuberidazol (3878-19-1), (4.8) pencicuron (66063-05-6), (4.9) tiabendazol (148-79-8), (4.10) tiofanato de metilo (23564-05-8), (4.11) tiofanato (23564-06-9), (4.12) zoxamida (156052-68-5), (4.13) 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (214706-53-3) y (4.14) 3-cloro-5-(6-cloropiridin-3-il)-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina (1002756-87-7).
- (5) compuestos capaces de tener una acción multisitio, como por ejemplo (5.1) mezcla de burdeos (8011-63-0), (5.2) captafol (2425-06-1), (5.3) captano (133-06-2) (WO 02/12172), (5.4) clorotalonilo (1897-45-6), (5.5) hidróxido de cobre (20427-59-2), (5.6) naftenato de cobre (1338-02-9), (5.7) óxido de cobre (1317-39-1), (5.8) oxiclورو de cobre (1332-40-7), (5.9) sulfato de cobre (2+) (7758-98-7), (5.10) diclofluánida (1085-98-9), (5.11) ditanon (3347-22-6),

- (5.12) dodina (2439-10-3), (5.13) base exenta de dodina, (5.14) ferbam (14484-64-1), (5.15) fluorofolpet (719-96-0), (5.16) folpet (133-07-3), (5.17) guazatina (108173-90-6), (5.18) acetato de guazatina, (5.19) iminoctadina (13516-27-3), (5.20) albesilato de iminoctadina (169202-06-6), (5.21) triacetato de iminoctadina (57520-17-9), (5.22) mancozeb (53988-93-5), (5.23) mancozeb (8018-01-7), (5.24) maneb (12427-38-2), (5.25) metiram (9006-42-2), (5.26) metiram de cinc (9006-42-2), (5.27) oxina-cobre(10380-28-6), (5.28) propamidina (104-32-5), (5.29) propineb (12071-83-9), (5.30) azufre y preparaciones de azufre que incluyen polisulfuro de sodio (7704-34-9), (5.31) tiram (137-26-8), (5.32) tolilfluaniid (731-27-1), (5.33) zineb (12122-67-7) y (5.34) ziram (137-30-4).
- (6) compuestos capaces de tener una defensa del hospedador, como por ejemplo (6.1) acibenzolar-S-metilo (135158-54-2), (6.2) isotianilo (224049-04-1), (6.3) probenazol (27605-76-1) y (6.4) tiadinilo (223580-51-6).
- 10 (7) Inhibidores de la biosíntesis de aminoácidos y/o proteínas, por ejemplo (7.1) andoprim (23951-85-1), (7.2) blasticidina-S (2079-00-7), (7.3) ciprodinilo (121552-61-2), (7.4) kasugamicina (6980-18-3), (7.5) clorhidrato de kasugamicina hidratado (19408-46-9), (7.6) mepanipirima (110235-47-7), (7.7) pirimetanilo (53112-28-0) y (7.8) 3-(5-fluoro-3,3,4,4-tetrametil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina (861647-32-7) (documento de WO2005070917).
- 15 (8) Inhibidores de la producción de ATP, por ejemplo (8.1) acetato de fentina (900-95-8), (8.2) cloruro de fentina (639-58-7), (8.3) hidróxido de fentina (76-87-9) y (8.4) siltiofam (175217-20-6).
- (9) Inhibidores de la síntesis de la pared celular, por ejemplo (9.1) bentiavalicarb (177406-68-7), (9.2) dimetomorf (110488-70-5), (9.3) flumorf (211867-47-9), (9.4) iprovalicarb (140923-17-7), (9.5) mandipropamida (374726-62-2), (9.6) polioxinas (11113-80-7), (9.7) polioxorima (22976-86-9), (9.8) validamicina A (37248-47-8) y (9.9) valifenalato (283159-94-4; 283159-90-0).
- 20 (10) Inhibidores de la síntesis de lípidos y membranas, por ejemplo (10.1) bifenilo (92-52-4), (10.2) cloroneb (2675-77-6), (10.3) dicloran (99-30-9), (10.4) edifenfos (17109-49-8), (10.5) etridiazol (2593-15-9), (10.6) yodocarb (55406-53-6), (10.7) iprobenfos (26087-47-8), (10.8) isoprotiolano (50512-35-1), (10.9) propamocarb (25606-41-1), (10.10) clorhidrato de propamocarb (25606-41-1), (10.11) protiocarb (19622-08-3), (10.12) pirazofos (13457-18-6), (10.13) quintozeno (82-68-8), (10.14) tecnazeno (117-18-0) y (10.15) tolclofos-metilo (57018-04-9).
- 25 (11) Inhibidores de la biosíntesis de melanina, por ejemplo (11.1) carpropamida (104030-54-8), (11.2) diclocimet (139920-32-4), (11.3) fenoxanilo (115852-48-7), (11.4) ftalida (27355-22-2), (11.5) piroquilon (57369-32-1), (11.6) triciclazol (41814-78-2) y (11.7) {3-metil-1-[(4-metilbenzoi)amino]butan-2-il}carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo (851524-22-6) (documento WO2005042474).
- 30 (12) Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, por ejemplo (12.1) benalaxilo (71626-11-4), (12.2) benalaxilo-M (kiralaxil) (98243-83-5), (12.3) bupirimato (41483-43-6), (12.4) clozilacon (67932-85-8), (12.5) dimetirimol (5221-53-4), (12.6) etirimol (23947-60-6), (12.7) furalaxilo (57646-30-7), (12.8) himexazol (10004-44-1), (12.9) metalaxilo (57837-19-1), (12.10) metalaxilo-M (mefenoxam) (70630-17-0), (12.11) ofurace (58810-48-3), (12.12) oxadixilo (77732-09-3) y (12.13) ácido oxolínico (14698-29-4).
- 35 (13) Inhibidores de la transducción de señales, por ejemplo (13.1) clozolinato (84332-86-5), (13.2) fencipclonilo (74738-17-3), (13.3) fludioxonilo (131341-86-1), (13.4) iprodiona (36734-19-7), (13.5) procimidona (32809-16-8), (13.6) quinoxifeno (124495-18-7) y (13.7) vinclozolina (50471-44-8).
- (14) Compuestos capaces de actuar tales como un desacoplador, como por ejemplo, (14.1) binapacril (485-31-4), (14.2) dinocap (131-72-6), (14.3) ferimzona (89269-64-7), (14.4) fluazinam (79622-59-6) y (14.5) meptildinocap (131-72-6).
- 40 (15) Compuestos adicionales, como por ejemplo (15.1) bentiazol (21564-17-0), (15.2) betoxazina (163269-30-5), (15.3) capsimicina (70694-08-5), (15.4) carvona (99-49-0), (15.5) quinometionat (2439-01-2), (15.6) pirofenona (clazafenona) (688046-61-9), (15.7) cufraneb (11096-18-7), (15.8) ciflufenamida (180409-60-3), (15.9) cimoxanilo (57966-95-7), (15.10) ciprosulfamida (221667-31-8), (15.11) dazomet (533-74-4), (15.12) debacarb (62732-91-6), (15.13) diclorofeno (97-23-4), (15.14) diclomezina (62865-36-5), (15.15) difenzoquat (49866-87-7), (15.16) metilsulfato de difenzoquat (43222-48-6), (15.17) difenilamina (122-39-4), (15.18) ecomato, (15.19) fempirazamina (473798-59-3), (15.20) flumetover (154025-04-4), (15.21) fluoroimida (41205-21-4), (15.22) flusulfamida (106917-52-6), (15.23) flutianilo (304900-25-2), (15.24) fosetil-aluminio (39148-24-8), (15.25) fosetil-calcio, (15.26) fosetil-sodio (39148-16-8), (15.27) hexaclorobenceno (118-74-1), (15.28) irumamicina (81604-73-1), (15.29) metasulfocarb (66952-49-6), (15.30) isotiocianato de metilo (556-61-6), (15.31) metrafenona (220899-03-6), (15.32) mildiomicina (67527-71-3), (15.33) natamicina (7681-93-8), (15.34) dimetil-ditiocarbamato de níquel (15521-65-0), (15.35) nitrotal-isopropilo (10552-74-6), (15.36) octilnona (26530-20-1), (15.37) oxamocarb (917242-12-7), (15.38) oxifentiina (34407-87-9), (15.39) pentaclorofenol y las sales (87-86-5), (15.40) fenotrina, (15.41) ácido fosforoso y sus sales (13598-36-2), (15.42) propamocarb-fosetilato, (15.43) propanosina de sodio (88498-02-6), (15.44) proquinazida (189278-12-4), (15.45) pirimorf (868390-90-3), (15.46) pirrolnitrina (1018-71-9) (documento EP-A 1 559 320), (15.47) tebufloquina (376645-78-2), (15.48) tecloftalam (76280-91-6), (15.49) tolnifanida (304911-98-6), (15.50) triazoxida (72459-58-6), (15.51) triclamida (70193-21-4), (15.52) zarilamid (84527-51-5), (15.53) (3S,6S,7R,8R)-8-bencill-3-[[{3-[(isobutiriloxi)metoxi]-4-metoxipiridin-2-il}carbonil)amino]-6-metil-4,9-dioxo-1,5-dioxan-7-il 2-metilpropanoto (517875-34-2) (documento WO2003035617), (15.54) 1-(4-{4-[(5R)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-

- 1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (1003319-79-6) (documento WO 2008013622), (15.55) 1-(4-{4-[(5S)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (1003319-80-9) (documento WO 2008013622), (15.56) 1-(4-{4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (1003318-67-9) (documento WO 2008013622), (15.57) 1H-imidazol-1-carboxilato de 1-(4-metoxifenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ilo (111227-17-9), (15.58) 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)piridina (13108-52-6), (15.59) 2,3-dibutil-6-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (221451-58-7), (15.60) 2,6-dimetil-1H,5H-[1,4]dithiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona, (15.61) 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[(5R)-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)etanona (1003316-53-7) (documento WO 2008013622), (15.62) 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[(5S)-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)etanona (1003316-54-8) (documento WO 2008013622), (15.63) 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-{4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}etanona (1003316-51-5) (documento WO 2008013622), (15.64) 2-butoxi-6-yodo-3-propil-4H-cromen-4-ona, (15.65) 2-cloro-5-[2-cloro-1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1 H-imidazol-5-il]piridina, (15.66) 2-fenilfenil y las sales (90-43-7), (15.67) 3-(4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisquinolin-1-il)quinolina (861647-85-0) (documento WO2005070917), (15.68) 3,4,5-tricloropiridina-2,6-dicarbocitrilo (17824-85-0), (15.69) 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-1,2-oxazolidin-3-il]piridina, (15.70) 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridazina, (15.71) 4-(4-clorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-3,6-dimetilpiridazina, (15.72) 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, (15.73) 5-cloro-N'-fenil-N'-(prop-2-in-1-il)tiófeno-2-sulfonohidrazida (134-31-6), (15.74) 5-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]pirimidin-4-amina (1174376-11-4) (documento WO2009094442), (15.75) 5-fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]pirimidin-4-amina (1174376-25-0) (documento WO2009094442), (15.76) 5-metil-6-octil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, (15.77) (2Z)-3-amino-2-ciano-3-fenilprop-2-enoato de etilo (15.78) N'-(4-{[3-(4-clorobencil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]oxi}-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoforamida, (15.79) N-(4-clorobencil)-3-[3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]propanamida, (15.80) N-[(4-clorofenil)(ciano)metil]-3-[3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]propanamida, (15.81) N-[(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil]-2,4-dicloropiridina-3-carboxamida, (15.82) N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2,4-dicloropiridin-3-carboxamida, (15.83) N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2-fluoro-4-yodopiridina-3-carboxamida, (15.84) N-[(E)-[(ciclopropilmetoxi)imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-2-fenilacetamida (221201-92-9), (15.85) N-[(Z)-[(ciclopropilmetoxi)imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-2-fenilacetamida (221201-92-9), (15.86) N'-{4-[(3-terc-butil-4-ciano-1,2-tiazol-5-il)oxi]-2-cloro-5-metilfenil}-N-etil-N-metilimidoforamida, (15.87) N-metil-2-(1-{[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (922514-49-6) (documento WO 2007014290), (15.88) N-metil-2-(1-{[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-N-((1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (922514-07-6) (documento WO 2007014290), (15.89) N-metil-2-(1-{[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-N-((1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (922514-48-5) (documento WO 2007014290), (15.90) {6-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metilideno]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamatato de pentilo, (15.91) ácido fenazina-1-carboxílico, (15.92) quinolin-8-ol (134-31-6), (15.93) sulfato de quinolin-8-ol (2:1) (134-31-6) y (15.94) {6-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metil]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamatato de terc-butilo.
- (16) Compuestos adicionales, como por ejemplo (16.1) 1-metil-3-(trifluorometil)-N-[2'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, (16.2) N-(4'-clorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (16.3) N-(2',4'-diclorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (16.4) 3-(difluorometil)-1-metil-N-[4'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, (16.5) N-(2',5'-difluorobifenil-2-il)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, (16.6) 3-(difluorometil)-1-metil-N-[4'-(prop-1-yn-1-il)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.7) 5-fluoro-1,3-dimetil-N-[4'-(prop-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1 H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.8) 2-cloro-N-[4'-(prop-1-in-1-il)bifenil-2-il]piridina-3-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.9) 3-(difluorometil)-N-[4'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.10) N-[4'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.11) 3-(difluorometil)-N-[4'-(3-hidroxibifenil-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.12) N-(4'-etinilbifenil-2-il)-5-fluoro-1,3-dimetil-1 H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.13) 2-cloro-N-(4'-etinilbifenil-2-il)piridina-3-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.14) 2-cloro-N-[4'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]piridina-3-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.15) 4-(difluorometil)-2-metil-N-[4'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.16) 5-fluoro-N-[4'-(3-hidroxibifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.17) 2-cloro-N-[4'-(3-hidroxibifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.18) 3-(difluorometil)-N-[4'-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.19) 5-fluoro-N-[4'-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.20) 2-cloro-N-[4'-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]piridina-3-carboxamida (conocido a partir del documento WO 2004/058723), (16.21) (5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)(2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)metanona (conocido a partir del documento EP-A 1 559 320) y (16.22) N-[2-(4-{[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]oxi}-3-metoxifenil)etil]-N2-(metilsulfonil)valinamida (220706-93-4).

Todos los ligandos mixtos nombrados de las clases (1) a (16) pueden, si sus grupos funcionales lo permiten, formar opcionalmente sales con bases o ácidos adecuados.

La composición de acuerdo con la invención que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto bactericida puede ser también particularmente ventajosa. Los ejemplos de ligandos mixtos bactericidas adecuados pueden seleccionarse en la siguiente lista: bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

Los compuestos de fórmula (I) y la composición fungicida de acuerdo con la invención pueden utilizarse para controlar curativa o preventivamente los hongos fitopatógenos de plantas o cultivos.

De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para controlar curativa o preventivamente los hongos fitopatógenos de plantas o cultivos caracterizados porque un compuesto de fórmula (I) o una composición fungicida de acuerdo con la invención se aplica a la semilla, la planta o el fruto de la planta o al suelo donde la planta está creciendo o donde se desea que crezca.

El procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención puede ser también útil para tratar el material de propagación como tubérculos o rizomas, pero también semillas, plántulas o repicado de plántulas o repicado de plántulas y plantas. Este procedimiento de tratamiento puede ser también útil para tratar raíces. El procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención puede ser también útil para tratar las partes aéreas de la planta tales como troncos, tallos o pedículos, hojas, flores y frutos de la planta de interés.

De acuerdo con la invención se pueden tratar todas las plantas y partes de las plantas. Por plantas se entienden todas las plantas y poblaciones de plantas tales como las plantas silvestres deseables e indeseables, cultivos y variedades de plantas (tanto si se pueden proteger o no por variedades de plantas o certificado de obtención vegetal). Los cultivos y variedades de plantas pueden ser plantas obtenidas mediante procedimientos de propagación y reproducción convencionales que pueden estar asistidos o suplementados por uno o más procedimientos biotecnológicos tales como mediante el uso de haploides dobles, fusión de protoplastos, mutagénesis aleatoria y dirigida, marcadores moleculares o genéticos o mediante procedimientos de bioingeniería e ingeniería genética. Por partes de las plantas se entienden todas las partes de las plantas por encima y por debajo del suelo y órganos de plantas tales como raíces, hojas, botones florales y raíces, entre las que se relacionan, por ejemplo, hojas, agujas, tallos, ramas, botones florales, cuerpos fructíferos, frutos y semillas así como raíces, bulbos y rizomas. Los cultivos y material de propagación vegetativo y generativo, por ejemplo esquejes, bulbos, rizomas, estolones y semillas pertenecen también a las partes de las plantas.

Entre las plantas que se pueden proteger mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden mencionar las principales cosechas tales como maíz, soja, algodón, semillas oleosas de *Brassica* tales como *Brassica napus* (por ejemplo, canola), *Brassica rapa*, *B. juncea* (por ejemplo, mostaza) y *Brassica carinata*, arroz, trigo, remolacha azucarera, caña de azúcar, avena, centeno, cebada, mijo, triticale, lino, vid y diversos frutos y vegetales de diversos taxones botánicos tales como *Rosaceae* sp. (por ejemplo, frutas de pepitas tales como manzanas y peras, y también frutos con hueso tales como albaricoques, cerezas, almendros y melocotones, frutos en baya tales como fresas), *Ribesioideae* sp., *Juglandaceae* sp., *Betulaceae* sp., *Anacardiaceae* sp., *Fagaceae* sp., *Moraceae* sp., *Oleaceae* sp., *Actinidaceae* sp., *Lauraceae* sp., *Musaceae* sp. (por ejemplo bananeros y plantaciones), *Rubiaceae* sp. (por ejemplo café), *Theaceae* sp., *Sterculiaceae* sp., *Rutaceae* sp. (por ejemplo limones, naranjas y pomelos); *Solanaceae* sp. (por ejemplo tomates, patatas, pimientos, berenjenas), *Liliaceae* sp., *Compositae* sp. (por ejemplo, lechuga, alcachofas y achicoria que incluye raíz de achicoria, endivias o achicoria común), *Umbelliferae* sp. (por ejemplo, zanahoria, perejil apio y apionabo), *Cucurbitaceae* sp. (por ejemplo, pepino - que incluye pepino para encurtidos, calabacín, sandía, calabazas y melones), *Alliaceae* sp. (por ejemplo, cebollas y puerros), *Cruciferae* sp. (por ejemplo, repollo blanco, repollo rojo, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, kohlrabi, rábano, rábano picante, berros, repollo chino), *Leguminosae* sp. (por ejemplo, cacahuets, guisantes y judías - tales como judías trepadoras y habas), *Chenopodiaceae* sp. (por ejemplo remolacha forrajera, acelga, espinaca, remolacha), *Malvaceae* (por ejemplo, okra), *Asparagaceae* (por ejemplo espárrago); cultivos hortícolas y forestales; plantas ornamentales; así como homólogos genéticamente modificados de estos cultivos.

Se puede usar el procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención en el tratamiento de organismos genéticamente modificados (GMO), por ejemplo, plantas o semillas. Las plantas genéticamente modificadas (o plantas transgénicas) son plantas en las que un gen heterólogo se ha integrado de manera estable en el genoma. La expresión "gen heterólogo" significa esencialmente un gen que se proporciona o ensambla fuera de la planta y cuando se introduce en el genoma cloroplástico o mitocondrial nuclear da lugar a la planta transformada nueva o agronómica mejorada u otras propiedades expresando una proteína o polipéptido de interés o regulando por defecto o silenciando otro(s) gene(s) que están presentes en la planta (usando, por ejemplo, tecnología de sentido contrario, tecnología de supresión simultánea o tecnología de interferencia de ARN -ARNi) Un gen heterólogo que se localiza en el genoma también se denomina transgén. Un transgén que se define por su localización particular en el genoma de la planta se denomina transformación o suceso transgénico.

Dependiendo de las especies de plantas o de los cultivos de plantas, su localización y condiciones de crecimiento (suelos, climatología, periodo de vegetación, dieta), el tratamiento de acuerdo con la invención puede dar también como resultado efectos superaditivos ("sinérgicos"). De esta manera, por ejemplo, tasas de aplicación reducidas y/o ampliación del espectro de actividad y/o aumento en la actividad de los compuestos y composiciones activas que se

pueden usar de acuerdo con la invención, mejor crecimiento de la planta, tolerancia aumentada a altas o bajas temperaturas, tolerancia aumentada a la sequía o al contenido de sales del suelo, aumento del rendimiento de la floración, cosechado más fácil, maduración acelerada, mayores rendimientos de la cosecha, frutos más gruesos, altura de la planta más grande, color de las hojas más verde, floración más temprana, calidad mayor y/o valor nutritivo mayor de los productos cosechados, concentración de azúcar más elevada en los frutos, son posibles mejores estabilidades al almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados, que exceden los efectos que se iban a esperar realmente.

Para determinadas tasas de aplicación, las combinaciones de los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden tener también un efecto reforzador en las plantas. Por consiguiente, son también adecuadas para movilizar el sistema de defensa de la planta contra agresiones de microorganismos no deseados. Esto puede, si es adecuado, ser uno de los motivos de la actividad potenciada de las combinaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo frente a hongos. Debe entenderse que las sustancias reforzadoras de las plantas (inductoras de resistencia) significan, en el contexto presente, aquellas sustancias o combinaciones de sustancias que pueden estimular el sistema de defensa de las plantas de tal manera que, cuando se inoculan posteriormente con microorganismos no deseados, las plantas tratadas muestran un grado sustancial de resistencia a estos microorganismos. En el presente caso, debe entenderse que los microorganismos no deseados significan hongos fitopatógenos, bacterias y virus. De esta manera, las sustancias de acuerdo con la invención pueden emplearse para la protección de plantas contra la agresión de los patógenos anteriormente mencionados dentro de un periodo de tiempo determinado después del tratamiento. El periodo de tiempo dentro del cual la protección se efectúa se extiende generalmente de 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los compuestos activos.

Las plantas y cultivos de plantas que se van a tratar preferentemente de acuerdo con la invención incluyen todas las plantas que tienen material genético que transmiten rasgos útiles particularmente ventajosos a estas plantas (obtenidas ya sea mediante reproducción y/o medios biotecnológicos).

Las plantas y cultivos de plantas que se van a tratar también preferentemente de acuerdo con la invención son resistentes frente a uno o más estreses bióticos, es decir, dichas plantas muestran una defensa mejor frente a plagas animales y microbianas, tales como frente a nematodos, insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias, virus y/o viroides.

Los ejemplos de plantas resistentes a nematodos se describen en, por ejemplo, las solicitudes de patente estadounidense, por ejemplo, con números 11/765.491, 11/765.494, 10/926.819, 10/782.020, 12/032.479, 10/783.417, 10/782.096, 11/657.964, 12/192.904, 11/396.808, 12/166.253, 12/166.239, 12/166.124, 12/166.209, 11/762.886, 12/364.335, 11/763.947, 12/252.453, 12/209.354, 12/491.396 o 12/497.221.

Las plantas y cultivos de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son aquellas plantas que son resistentes a uno o más estreses abióticos. Las condiciones de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequía, exposición a temperaturas frías, exposición al calor, estrés osmótico, inundación, salinidad del suelo aumentada, exposición mineral aumentada, exposición al ozono, exposición elevada a la luz, disponibilidad limitada de nutrientes del nitrógeno, disponibilidad limitada de nutrientes del fósforo, evitación de la sombra.

Las plantas y cultivos de plantas que se pueden tratar también de acuerdo con la invención son aquellas plantas caracterizadas por características del rendimiento potenciadas. El rendimiento mejorado en dichas plantas puede ser el resultado de, por ejemplo, fisiología, crecimiento y desarrollo mejorados de la planta, tales como eficacia en el uso del agua, eficacia en la retención del agua, uso mejorado del nitrógeno, asimilación aumentada del carbono, fotosíntesis mejorada, mayor eficacia de germinación y maduración acelerada. El rendimiento puede verse afectado además por una arquitectura vegetal mejorada (en condiciones de estrés y sin estrés), incluyendo pero sin limitarse a, floración más temprana, control de la floración para la producción de la siembra de híbridos, vigor de las plántulas, tamaño de la planta, número y distancia internodos, crecimiento de la raíz, tamaño de la semilla, tamaño del fruto, tamaño de la vaina, cantidad de vaina o mazorcas, número de semillas por vaina o mazorca, masa de semillas, carga de la masa mejorada, dispersión de semillas reducida dehiscencia de la vaina reducida y resistencia a la caída. Los rasgos de rendimiento adicionales incluyen la composición de la semilla, tal como el contenido en hidratos de carbono, contenido en proteínas, contenido y composición de los aceites, valor nutritivo, reducción en compuestos antinutritivos, procesabilidad aumentada y mejor estabilidad durante el almacenamiento.

Los ejemplos de plantas con los rasgos anteriormente mencionados no están exhaustivamente enumerados en la Tabla A.

Las plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que expresan ya la característica de la heterosis o el vigor híbrido que da como resultado un rendimiento, vigor, salud y resistencia generalmente mayores hacia los estreses bióticos y abióticos). Típicamente, dichas plantas se preparan cruzando una línea parental androestéril endogámica (parental hembra) con otra línea parental androfértil endogámica (parental masculino). La semilla híbrida se cosecha normalmente a partir de plantas androestériles y se vende a los cultivadores. Las plantas androestériles pueden producirse algunas veces (por ejemplo, en el maíz) mediante descope, es decir, retirada mecánica de los órganos reproductores masculinos (o flores masculinas) pero, de forma más típica, la androesterilidad es el resultado determinantes genéticos en el genoma de la planta. En este caso, y



especialmente cuando la semilla es el producto deseado que se va a cosechar a partir de las plantas híbridas, es típicamente útil garantizar que la androfertilidad en plantas híbridas se restablezca completamente. Esto puede conseguirse garantizando que los parentales masculinos tengan genes restauradores de fertilidad apropiados que son capaces de restablecer la androfertilidad en plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la androsterilidad. Los determinantes genéticos de la androsterilidad pueden localizarse en el citoplasma. Los ejemplos de androsterilidad (CMS) se han descrito por ejemplo en especies de Brassica (documentos WO 92/05251, WO 95/09910, WO 98/27806, WO 05/002324, WO 06/021972 y US 6.229.072). Sin embargo, los determinantes genéticos de la androsterilidad también pueden localizarse en el genoma nuclear. También pueden obtenerse plantas androestériles mediante procedimientos de biotecnología vegetal, tales como modificación por ingeniería genética. Un medio particularmente útil de obtener plantas androestériles se describe en el documento WO 89/10396 en el que, por ejemplo, una ribonucleasa tal como barnasa se expresa selectivamente en las células del tapete en los estambres. La fertilidad se puede restaurar a continuación mediante la expresión en las células del tapete de un inhibidor de la ribonucleasa tal como barstar (por ejemplo, documento WO 91/02069).

Las plantas o cultivos de plantas (obtenidos mediante procedimientos de biotecnología vegetal tales como ingeniería genética) que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tolerantes a herbicidas, es decir, las plantas se hacen tolerantes a uno o más herbicidas dados. Dichas plantas se pueden obtener tanto mediante transformación genética, como mediante selección de las plantas que contienen una mutación que transmite dicha tolerancia a herbicidas.

Las plantas resistentes a herbicidas son por ejemplo plantas tolerantes a glifosatos, es decir, plantas que se hacen tolerantes al herbicida glifosato o a sus sales. Las plantas se pueden hacer tolerantes al glifosato mediante diferentes medios. Por ejemplo, las plantas tolerantes a glifosato pueden obtenerse transformando la planta con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilsiquimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Los ejemplos de dichos genes EPSPS son el gen AroA (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium* (Comai et al., 1983, Science 221, 370-371), el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.* (Barry et al., 1992, Curr. Topics Plant Physiol. 7, 139-145), los genes que codifican un EPSPS de Petunia (Shah et al., 1986, Science 233, 478-481), un EPSPS de tomate (Gasser et al., 1988, J. Biol. Chem. 263, 4280-4289), o un EPSPS de Eleusina (documento WO 01/66704). Puede ser también un EPSPS mutado como se describe en, por ejemplo los documentos EP 0837944, WO 00/66746, WO 00/66747 o WO 02/26995. Se pueden obtener también plantas tolerantes a glifosato expresando un gen que codifica una enzima glifosato oxido-reductasa como se describe en las Patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 5.776.760 y 5.463.175. Se pueden obtener también plantas tolerantes a glifosato expresando un gen que codifica una enzima glifosato acetil transferasa como se describe en, por ejemplo, el documento WO 02/36782, WO 03/092360, WO 05/012515 y WO 07/024782. También pueden obtenerse plantas tolerantes a glifosato seleccionando plantas que contengan mutaciones de origen natural de los genes anteriormente mencionados, como se describe en, por ejemplo, el documento WO 01/024615 o el documento WO 03/013226. Se describen plantas que expresan los genes EPSPS que confieren tolerancia al glifosato en, por ejemplo, las solicitudes de patente de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 11/517.991, 10/739.610, 12/139.408, 12/352.532, 11/312.866, 11/315.678, 12/421.292, 11/400.598, 11/651.752, 11/681.285, 11/605.824, 12/468.205, 11/760.570, 11/762.526, 11/769.327, 11/769.255, 11/943801 o 12/362.774. Se describen plantas que comprenden otros genes que confieren tolerancia al glifosato, tales como los genes de la decarboxilasa, en, por ejemplo las solicitudes de patente de los EE.UU. con números 11/588.811, 11/185.342, 12/364.724, 11/185.560 o 12/423.926.

Otras plantas resistentes a herbicidas son por ejemplo plantas que se hacen tolerantes a herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintasa, tales como bialafos, fosfotricina o glufosinato. Dichas plantas pueden obtenerse expresando una enzima dextrosificante del herbicida o una mutante de la enzima glutamina sintasa que es resistente a la inhibición, descrita, por ejemplo en la solicitud de patente de los EE.UU. N<sup>o</sup> 11/760.602. Una enzima dextrosificante eficaz de este tipo es una enzima que codifica una fosfotricin acetiltransferasa (tal como la proteína bar o pat de las especies de *Streptomyces*). Las plantas que expresan una fosfotricin acetiltransferasa exógena se describen, por ejemplo en las patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 5.561.236; 5.648.477; 5.646.024; 5.273.894; 5.637.489; 5.276.268; 5.739.082; 5.908.810 y 7.112.665.

Adicionalmente, también se describen plantas que se han convertido en tolerantes a herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvatodioxigenasa (HPPD). Las hidroxifenilpiruvatodioxigenasas son enzimas que catalizan la reacción en la que el para-hidroxifenilpiruvato (HPP) se transforma en homogentisato. Las plantas tolerantes a los inhibidores de HPPD se pueden transformar con un gen que codifica una enzima HPPD resistente que se produce de forma natural, o un gen que codifica una enzima HPPD mutada o quimérica que codifica un gen como se describe en los documentos WO 96/38567, WO 99/24585, WO 99/24586, WO 2009/144079, WO 2002/046387, o el documento US 6.768.044. La tolerancia a inhibidores HPPD también puede obtenerse transformando plantas con genes que codifican determinadas enzimas que son capaces de dar lugar a la formación del homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima HPPD natural por el inhibidor de HPPD. Dichas plantas y genes se describen en los documentos WO 99/34008 y WO 02/36787. La tolerancia de las plantas a inhibidores de HPPD también puede mejorarse transformando plantas con un gen que codifique una enzima que tiene actividad prefenato deshidrogenasa (PDH) además de un gen que codifica una enzima tolerante a HPPD, como se describe en el documento WO 2004/024928. Además, las plantas se pueden hacer más tolerantes a herbicidas inhibidores de HPPD añadiendo en su genoma un gen que codifica una enzima capaz de metabolizar o degradar inhibidores de HPPD, tales como las enzimas CYP450 mostradas en los documentos WO 2007/103567 y WO 2008/150473.

Otras plantas resistentes a herbicidas son plantas que se hacen tolerantes a los inhibidores de la acetolacto sintasa (ALS). Los inhibidores de ALS conocidos incluyen, por ejemplo, sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidinas pirimidinioxi(tio)benzoatos, y/o herbicidas de sulfonilaminocarbonilimidazolinona. Se conocen diferentes mutaciones en la enzima ALS (conocida también como acetohidroxiácido sintasa, AHAS) que confieren tolerancia a diferentes herbicidas y grupos de herbicidas, como se describe, por ejemplo en Tranel y Wright (2002, Weed Science 50:700-712), y también, en la patente de los EE.UU. N° 5.605.011, 5.378.824, 5.141.870, y 5.013.659. La producción de plantas tolerantes a sulfonilurea y de plantas tolerantes a imidazolinona se describe en las patentes de los EE.UU. N°s 5.605.011; 5.013.659; 5.141.870; 5.767.361; 5.731.180; 5.304.732; 4.761.373; 5.331.107; 5.928.937; y 5.378.824; y la publicación internacional WO 96/33270. Se describen también otras plantas tolerantes a imidazolinona en, por ejemplo, el documento WO 2004/040012, WO 2004/106529, WO 2005/020673, WO 2005/093093, WO 2006/007373, WO 2006/015376, WO 2006/024351, y en el documento WO 2006/060634. Las plantas tolerantes a sulfonilurea e imidazolinona se describen por ejemplo en el documento WO 07/024782 y en la solicitud de patente de los EE.UU. N° 61/288958.

Otras plantas tolerantes a imidazolinona y/o sulfonilurea se pueden obtener mediante mutagénesis inducida, selección en cultivos celulares en presencia del herbicida o de la mutación reproductora que se describe por ejemplo para las sojas en la patente de los Estados Unidos 5.084.082, para el arroz en el documento WO 97/41218, para la caña de azúcar en la patente de los EE.UU. 5.773.702 y en el documento WO 99/057965, para la lechuga en la patente de los EE.UU. 5.198.599, o para el girasol en el documento WO 01/065922.

Las plantas o cultivos de plantas (obtenidos mediante procedimientos de biotecnología vegetal tales como ingeniería genética) que se pueden tratar también de acuerdo con la invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se hacen resistentes al ataque por determinados insectos diana. Dichas plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o por selección de las plantas que contienen una mutación que transmite dicha resistencia.

Una "planta transgénica resistente a insectos", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier planta que contiene al menos un transgén que comprende una secuencia de codificación que codifica:

1) una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una porción de insecticida de la misma, tal como las proteínas cristalinas insecticidas relacionadas en Crickmore et al. (1998, Microbiology and Molecular Biology Reviews, 62: 807-813), actualizada mediante Crickmore et al. (2005) en la nomenclatura de la toxina de *Bacillus thuringiensis*, en línea en:

[http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil\\_Crickmore/Bt/](http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/)), o en porciones insecticidas de la misma, por ejemplo, las proteínas de las clases Cry1Ab de proteínas Cry, Cry1Ac, Cry1B, Cry1C, Cry1D, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Aa, o Cry3Bb o sus porciones insecticidas (por ejemplo, documento EP 1999141 y documento WO 2007/107302), o dichas proteínas codificadas por genes sintéticos que se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente de los EE.UU. N° 12/249.016; o

2) una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una de sus porciones que es insecticida en presencia de una segunda proteína cristalina diferente de *Bacillus thuringiensis* o una de sus porciones, tal como la toxina binaria preparada a partir de las proteínas cristalinas Cry34 y Cry35 (Moellenbeck et al. 2001, Nat. Biotechnol. 19: 668-72; Schnepf et al. 2006, Applied Environm. Microbiol. 71, 1765-1774) o la toxina binaria preparada a partir de las proteínas Cry1A o Cry1F y las proteínas Cry2Aa o Cry2Ab o Cry2Ae (solicitud de patente de los EE.UU. N° 12/214.022 y documento EP 08010791.5); o

3) una proteína insecticida híbrida que comprende partes de diferentes proteínas cristalinas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, tales como un híbrido de las proteínas de 1) anterior o un híbrido de las proteínas de 2) anterior, por ejemplo, la proteína Cry1A.105 producida por el acontecimiento MON89034 del maíz (documento WO 2007/027777); o

4) una proteína de uno cualquiera de 1) a 3) anteriores en la que algunos, particularmente 1 a 10, aminoácidos se han sustituido por otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida contra una especie de insecto diana, y/o para ampliar el intervalo de especies de insectos diana afectadas, y/o debido a los cambios introducidos en la codificación del ADN durante la clonación o transformación, tales como la proteína Cry3Bb1 en los acontecimientos MON863 o MON88017 del maíz, o la proteína Cry3A en el acontecimiento MIR604 del maíz; o

5) una proteína insecticida secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, o una de sus porciones insecticidas, tales como las proteínas insecticidas vegetativas (VIP) relacionadas en:

[http://www.lifesci.sussex.ac.uk/home/Neil\\_Crickmore/Bt/vip.html](http://www.lifesci.sussex.ac.uk/home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html), por ejemplo, proteínas de la clase de proteínas VIP3Aa; o

6) una proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que es insecticida en presencia de una segunda proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, tal como la toxina binaria preparada a partir de las proteínas VIP1A y VIP2A (documento WO94/21795); o

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

5 8) una proteína de uno cualquiera de 5) a 7) anteriores en la que algunos, particularmente 1 a 10, aminoácidos se han sustituido por otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida contra una especie de insecto diana, y/o para ampliar el intervalo de especies de insectos diana afectadas, y/o debido a los cambios introducidos en la codificación del ADN durante la clonación o transformación, (pero que siguen codificando una proteína insecticida), tal como la proteína VIP3Aa en el acontecimiento COT102 del algodón; o

10 9) una proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que es insecticida en presencia de una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis*, tal como la toxina binaria preparada a partir de VIP3 y Cry1A o Cry1F (solicitud de patente de los EE.UU. N° 61/126083 y 61/195019), o la toxina binaria preparada de la proteína VIP3 y de las proteínas y de las proteínas Cry2Aa o Cry2Ab o Cry2Ae (solicitud de patente de los EE.UU. N° 12/214.022 y documento EP 08010791.5).

15 10) una proteína de 9) anterior en la que algunos, particularmente 1 a 10, aminoácidos se han sustituido por otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida contra una especie de insecto diana, y/o para ampliar el intervalo de especies de insectos diana afectadas, y/o debido a los cambios introducidos en la codificación del ADN durante la clonación o transformación, (que codifican a la vez una proteína insecticida).

20 Por supuesto, una planta transgénica resistente a insectos, tal como se usa en el presente documento, incluye también cualquier planta que comprende una combinación de genes que codifican las proteínas de una cualquiera de las anteriores clases 1 a 10. En una realización, una planta resistente a insectos contiene más de un transgén que codifica una proteína de una cualquiera de las anteriores clases 1 a 10, para ampliar el intervalo de especies de insectos diana afectadas cuando se usan diferentes proteínas dirigidas a diferentes especies de insectos diana, o para retrasar el desarrollo de la resistencia a insectos de las plantas utilizando diferentes proteínas insecticidas para la misma especie de insecto diana pero que tienen un modo de acción diferente, tal como la unión a diferentes sitios de unión al receptor en el insecto.

25 Una "planta transgénica resistente a insectos", tal como se usa en el presente documento, incluye además cualquier planta que contiene al menos un transgén que comprende una secuencia que se produce tras la expresión de un ARN bicatenario que tras la ingestión por una plaga de insectos de plantas inhibe el crecimiento de esta plaga de insectos, como se describe, por ejemplo en los documentos WO 2007/080126, WO 2006/129204, WO 2007/074405, WO 2007/080127 y WO 2007/035650.

30 Las plantas o cultivos de plantas (obtenidas por procedimientos de biotecnología, tales como ingeniería genética) que también pueden tratarse de acuerdo con la invención son tolerantes a factores de estrés abiótico. Dichas plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o por selección de las plantas que contienen una mutación que transmite dicha resistencia al estrés. Las plantas con tolerancia al estrés particularmente útiles incluyen:

35 1) plantas que contienen un transgén capaz de reducir la expresión y/o la actividad del gen de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en las células vegetales o las plantas que se describen en los documentos WO 00/04173, WO 2006/045633, EP 04077984,5, o EP 06009836.5.

40 2) plantas que contienen un transgén potenciador de la tolerancia al estrés capaz de reducir la expresión y/o la actividad de los genes que codifican PARG de las plantas o células vegetales, como se describe, por ejemplo en el documento WO 2004/090140.

45 3) plantas que contienen un transgén potenciador de la tolerancia al estrés que codifica una enzima vegetal funcional de la ruta de síntesis de ruta salvaje de la nicotinamida adenina dinucleótido que incluye nicotinamidasas, nicotinato fosforibosiltransferasa, mononucleótido adenil transferasa del ácido nicotínico, nicotinamida adenina dinucleótido sintetasa o nicotina amida fosforibosiltransferasa tal como se describe, por ejemplo, en los documentos EP 04077624.7, WO 2006/133827, PCT/EP07/002433, EP 1999263, o WO 2007/107326.

50 Las plantas o cultivos de plantas (obtenidas por procedimientos de biotecnología vegetal, tales como ingeniería genética) que también pueden tratarse de acuerdo con la invención muestran una cantidad, calidad y/o estabilidad al almacenamiento alteradas del producto cosechado y/o propiedades alteradas de los ingredientes específicos del producto cosechado tales como:

55 1) plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado, que en sus características físico-químicas, en particular la relación en el contenido de amilosa/amilopectina, el grado de ramificación, la longitud promedio de la cadena, la distribución de la cadena secundaria, el comportamiento de la viscosidad, la resistencia a la gelificación, el tamaño de grano del almidón y/o la morfología del grano de almidón, varía en comparación con el almidón sintetizado en las células vegetales o las plantas de tipo silvestre, de tal manera que esto es más adecuado para aplicaciones especiales. Se describen dichas plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado, por ejemplo, en los documentos EP 0571427, WO 95/04826, EP 0719338, WO 96/15248, WO 96/19581, WO 96/27674,

5 WO 97/11188, WO 97/26362, WO 97/32985, WO 97/42328, WO 97/44472, WO 97/45545, WO 98/27212, WO 98/40503, WO99/58688, WO 99/58690, WO 99/58654, WO 00/08184, WO 00/08185, WO 00/08175, WO 00/28052, WO 00/77229, WO 01/12782, WO 01/12826, WO 02/101059, WO 03/071860, WO 2004/056999, WO 2005/030942, WO 2005/030941, WO 2005/095632, WO 2005/095617, WO 2005/095619, WO 2005/095618, WO 2005/123927, WO 2006/018319, WO 2006/103107, WO 2006/108702, WO 2007/009823, WO 00/22140, WO 2006/063862, WO 2006/072603, WO 02/034923, EP 06090134,5, EP 06090228,5, EP 06090227,7, EP 07090007,1, EP 07090009,7, WO 01/14569, WO 02/79410, WO 03/33540, WO 2004/078983, WO 01/19975, WO 95/26407, WO 96/34968, WO 98/20145, WO 99/12950, WO 99/66050, WO 99/53072, documento US 6,734,341, WO 00/11192, WO 98/22604, WO 98/32326, WO 01/98509, WO 01/98509, WO 2005/002359, documento US 5,824,790, documento US 6,013,861, WO 94/04693, WO 94/09144, WO 94/11520, WO 95/35026, WO 97/20936

15 2) las plantas transgénicas que sintetizan polímeros de hidratos de carbono no de almidón o que sintetizan polímeros de hidratos de carbono no de almidón con propiedades modificadas en comparación con las plantas silvestres sin modificación genética. Los ejemplos son plantas que producen polifruktosa, especialmente del tipo inulina y levano, como se describe en los documentos EP 0663956, WO 96/01904, WO 96/21023, WO 98/39460, y WO 99/24593, plantas que producen alfa-1,4-glucanos que se describen en los documentos WO 95/31553, US 2002031826, US 6.284.479, US 5.712.107, WO 97/47806, WO 97/47807, WO 97/47808 y WO 00/14249, las plantas que producen alfa-1,4-glucanos ramificados en alfa-1,6, que se describen en el documento WO 00/73422, plantas que producen alternano, que se describen por ejemplo, en los documentos WO 00/47727, WO 00/73422, EP 06077301,7, US 5.908.975 y EP 0728213,

20 3) Plantas transgénicas que producen hialuronano, que se describen por ejemplo en los documentos WO 2006/032538, WO 2007/039314, WO 2007/039315, WO 2007/039316, JP 2006304779, y WO 2005/012529,

4) plantas transgénicas o plantas híbridas, tales como cebollas con características tales como 'elevado contenido en sólidos solubles', 'pungencia baja' (LP) y/o 'almacenamiento prolongado' (LS), tal como se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos N<sup>os</sup> 12/020.360 y 61/054.026.

25 Las plantas o cultivos de plantas (que pueden obtenerse por procedimientos de biotecnología vegetal, tales como ingeniería genética) que también pueden tratarse de acuerdo con la invención son plantas, tales como plantas de algodón, con características de fibras modificadas. Dichas plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que transmite dichas características de fibras modificadas e incluyen:

30 a) Plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma modificada de genes de la celulosa sintasa que se describen en el documento WO 98/00549

b) Plantas tales como plantas de algodón, que contienen una forma modificada de ácidos nucleicos homólogos de rsw2 o rsw3 que se describen en el documento WO 2004/053219

35 c) Plantas tales como plantas de algodón, con una expresión aumentada de la sacarosa fosfato sintasa que se describe en el documento WO 01/17333

d) Plantas, tales como plantas de algodón, con una expresión aumentada de la sacarosa sintasa que se describe en el documento WO 02/45485

40 e) Plantas, tales como plantas de algodón, donde la temporalización del control plasmodesmatal en la base de la célula de la fibra está modificada, por ejemplo, a través de la regulación por defecto de la  $\beta$ -1,3-glucanasa selectiva de fibras que se describe en el documento WO 2005/017157, o como se describe en el documento EP 08075514.3 o en la solicitud de patente de los Estados Unidos. N<sup>o</sup> 61/128.938

f) Plantas, tales como plantas de algodón, que tienen fibras con reactividad modificada, por ejemplo, a través de la expresión del gen de la N-acetilglucosamina transferasa que incluye los genes nodC y de la quitina sintasa que se describen en el documento WO 2006/136351

45 Las plantas o cultivos de plantas (que pueden obtenerse por procedimientos de biotecnología vegetal, tales como ingeniería genética) que también pueden tratarse de acuerdo con la invención son plantas, tales como colza oleosa o plantas de Brassica, con características de perfiles oleosos modificados. Dichas plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que transmite dicho perfil oleoso modificado e incluyen:

50 a) Plantas, tales como plantas de colza oleosa, que producen aceite que tiene un elevado contenido de ácido oleico que se describen por ejemplo en el documento US 5.969.169, US 5.840.946 o US 6.323.392 o US 6.063.947

b) Plantas tales como plantas de colza oleosa, que producen aceite que tiene un bajo contenido en ácido linolénico que se describe en el documento US 6.270.828, US 6.169.190, o en el US 5.965.755

c) Plantas tales como plantas de colza oleosa, que producen aceite que tiene un nivel bajo de ácidos grasos

saturados que se describen por ejemplo en la Patente de los EE.UU. Nº. 5.434.283 o Solicitud de patente de los EE.UU. Nº 12/668303

- 5 Las plantas o cultivos de plantas (que pueden obtenerse por procedimientos de biotecnología vegetal, tales como ingeniería genética) que también pueden tratarse de acuerdo con la invención son plantas, tales como colza oleosa o plantas de Brassica, con características de desgranado de las semillas alteradas. Dichas plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que transmite dichas características de desgranado de la semilla alteradas e incluye plantas tales como las plantas de colza oleosa con desgranado de la semilla retrasado o reducido que se describen en la solicitud de patente de los EE.UU. Nº 61/135.230, los documentos WO09/068313 y WO10/006732.
- 10 Las plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que contienen acontecimientos de transformación, o una combinación de acontecimientos de transformación, que están sujetas a peticiones de estado no regulado, en los Estados Unidos de América dirigidas al Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) del United States Department of Agriculture (USDA), tanto si dichas peticiones estuvieran concedidas o siguieran pendientes. En cualquier momento, esta información está fácilmente disponible de APHIS (4700 River Road Riverdale, MD 20737, EE.UU.), por ejemplo, en su sitio web (URL [http://www.aphis.usda.gov/brs/not\\_reg.html](http://www.aphis.usda.gov/brs/not_reg.html)). En la fecha de carga de esta solicitud, las peticiones de estado no regulado que estaban pendientes de APHIS o concedidas por APHIS eran las relacionadas en la tabla B que contiene la siguiente información:
- 20 – Petición: el número de identificación de la petición. Las descripciones técnicas de los acontecimientos de transformación se pueden encontrar en los documentos individuales de petición que se pueden obtener de APHIS, por ejemplo, en el sitio web de APHIS, por referencia a este número de petición. Estas descripciones se incorporan por referencia en el presente documento.
- Ampliación de la petición: se hace referencia a una petición previa para la cual se solicita una ampliación.
- Institución: el nombre de la entidad que envía la petición.
- 25 – Artículo regulado: la especie vegetal referida.
- Fenotipo transgénico: el rasgo conferido a las plantas por el acontecimiento de la transformación.
- Acontecimiento o línea de transformación: el nombre del acontecimiento o acontecimientos (denominados algunas veces también como línea o líneas) para los cuales se solicita un estado no regulado.
- 30 – Documentos de APHIS: diversos documentos publicados por APHIS en relación con la petición y que se pueden solicitar con APHIS.
- Las plantas adicionales particularmente útiles que contienen acontecimientos de transformación únicos o combinaciones de acontecimientos de transformación se relacionan, por ejemplo en la base de datos de diversas agencias nacionales o regionales (véase, por ejemplo [http://gmoinfo.jrc.it/gmp\\_browse.aspx](http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx) y <http://www.agbios.com/dbase.php>).
- 35 Las plantas particularmente transgénicas adicionales incluyen plantas que contienen un transgén en una posición agrónomicamente neutra o beneficiosa que se describe en cualquiera de las publicaciones de patente relacionadas en la Tabla C.

**Tabla A**

<b>Rasgo</b>	<b>Referencias</b>	
Eficacia en el uso del agua,	WO 2000/073475	
Eficacia en el uso del nitrógeno,	WO 1995/009911	WO 2007/076115
	WO 1997/030163	WO 2005/103270
	WO 2007/092704	WO 2002/002776
fotosíntesis mejorada,	WO 2008/056915	WO 2004/101751
resistencia a nematodos	WO 1995/020669	WO 2003/033651

(continuación)

<b>Rasgo</b>	<b>Referencias</b>	
	WO 2001/051627	WO 1999/060141
	WO 2008/139334	WO 1998/012335
	WO 2008/095972	WO 1996/030517
	WO 2006/085966	WO 1993/018170
dehiscencia de la vaina reducida	WO 2006/009649	WO 1997/013865
	WO 2004/113542	WO 1996/030529
	WO 1999/015680	WO 1994/023043
	WO 1999/000502	
Resistencia a áfidos	WO 2006/125065	WO 2008/067043
	WO 1997/046080	WO 2004/072109
Resistencia a la esclerotinia	WO 2006/135717	WO 2005/000007
	WO 2006/055851	WO 2002/099385
	WO 2005/090578	WO 2002/061043
Resistencia a Botrytis	WO 2006/046861	WO 2002/085105
Resistencia a la brexia	US 20070022496	WO 2004/049786
	WO 2000/063432	
Resistencia a erwinia	WO 2004/049786	
resistencia a closterovirus,	WO 2007/073167	WO 2002/022836
	WO 2007/053015	
tolerancia al estrés (que incluye tolerancia a la sequía)	WO 2010/019838	WO2008/002480
	WO 2009/049110	WO2005/033318
Resistencia a tobamovirus	WO 2006/038794	

TABLA B

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.					
<b>Abreviaturas:</b>					
CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación de Petición Número ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
10-070-01p		Virginia Tech	cacahuete,	resistente a la plaga de Sclerotinia	N70, P39, y W171
09-349-01p		Dow AgroSciences	Soja	Tolerante a herbicidas	DAS-68416-4
09-328-01p		Bayer Crop Science	Soja	Tolerante a herbicidas	FG72
09-233-01p		Dow	Maíz	Tolerante a herbicidas	DAS-40278-9
09-201-01p		Monsanto	Soja		MON-87705-6
09-183-01p		Monsanto	Soja		MON-87769
09-082-01p		Monsanto	Soja	Resistente a lepidópteros	MON 87701
09-063-01p		Stine Seed	Maíz	tolerante a glifosato	HCEM485
09-055-01p		Monsanto	Maíz	Tolerante a la sequía	MON 87460
09-015-01p		BASF Plant Science, LLC,	Soja	Tolerante a herbicidas	BPS-CV127-9 Soja
08-366-01p		ArborGen	Eucalipto	tolerante a la congelación fertilidad alterada	ARB-FTE1-08
08-340-01p		Bayer	algodón	tolerante a glufosinato, resistente a insectos	T304-40XGHB119
08-338-01p		pionera	Maíz	Esterilización de machos restauración de la fertilidad marcador visual	DP-32138-1

(continuación)

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.					
<b>Abreviaturas:</b>					
CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación del Número de Petición ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
08-315-01p		Florigene	Rosas	color de la flor alterado,	IFD-524Ø1-4 e IFD-529Ø1-9
07-253-01p		Syngenta	Maíz	Resistente a lepidópteros	MIR-162 Maíz
07-108-01p		Syngenta	algodón	Resistente a lepidópteros	COT67B
06-354-01p		pionera	Soja	ácido alto oleico	DP-3Ø5423-1
05-280-01p		Syngenta	Maíz	Alfa amilasa termoestable	3272
04-110-01p		Monsanto & Forage Genetics	Alfalfa	Tolerante al glifosato	J101,J163
03-104-01p		Monsanto & Scotts	Agrostis palustris	Tolerante al glifosato	ASR368
07-152-01p		pionera	Maíz	tolerante a glifosato e imidazolinona	DP-098140-6
04-337-01p		University of Florida	Papaya	resistente al virus de la mancha anular de papaya	X17-2
06-332-01p		Bayer CropScience	algodón	tolerante a glifosato	GHB614
06-298-01p		Monsanto	Maíz	Resistente al perforador del maíz europeo	MON 89034
06-271-01p		pionera	Soja	tolerante a la glifosato y acetolactato sintasa	356043 (DP-356Ø43-5)
06-234-01p	98-329-01p	Bayer CropScience	arroz	tolerante a la fosfonitrícina	LLRICE601



(continuación)

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.					
<b>Abreviaturas:</b>					
CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación del Número de Petición ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
06-178-01p		Monsanto	Soja	tolerante a glifosato	MON 89788
04-362-01p		Syngenta	Maíz	protección contra los gusanos de la raíz del maíz	MIR604
04-264-01p		ARS	Ciruela	resistente al virus de la sharka	C5
04-229-01p		Monsanto	Maíz	contenido elevado en lisina	LY038
04-125-01p		Monsanto	Maíz	resistente contra los gusanos de la raíz del maíz	de 88017
04-086-01p		Monsanto	algodón	Tolerante al glifosato	MON 88913
03-353-01p		Dow	Maíz	resistente contra los gusanos de la raíz del maíz	de 59122
03-323-01p		Monsanto	remolacha azucarera	Tolerante al glifosato	H7-1
03-181-01p	00-136-01p	Dow	Maíz	resistente a los lepidópteros y tolerante a la fosfotricina	TC-6275
03-155-01p		Syngenta	algodón	Resistente a lepidópteros	COT 102
03-036-01p		Mycogen/Dow	algodón	Resistente a lepidópteros	281-24-236
03-036-02p		Mycogen/Dow	algodón	Resistente a lepidópteros	3006-210-23
02-042-01p		Aventis	algodón	tolerante a la fosfotricina	LLCotton25

(continuación)

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.					
<b>Abreviaturas:</b>					
CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación del Número de Petición ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
01-324-01p	98-216-01p	Monsanto	colza	tolerante a glifosato	RT200
01-206-01p	98-278-01p	Aventis	colza	tolerante a la fosfotricina y control sobre la polinización	MS1 y RF1/RF2
01-206-02p	97-205-01 p	Aventis	colza	tolerante a la fosfotricina	Topas 19/2
01-137-01p		Monsanto	Maíz	resistente contra los gusanos de la raíz del maíz	MON 863
01-121-01p		Vector	Tabaco	nicotina reducida	Vector 21-41
00-342-01p		Monsanto	algodón	Resistente a lepidópteros	acontecimiento 15985 del algodón
00-136-01p		Mycogen c/o Dow & Pioneer	Maíz	Resistente a lepidop y tolerante a la fosfotricina	línea 1507
00-011-01p	97-099-01p	Monsanto	Maíz	tolerante a glifosato	NK603
99-173-01p	97-204-01p	Monsanto	Patata	resistente a PLRV y CPB	RBMT22-82
98-349-01p	95-228-01p	AgrEvo	Maíz	Tolerante a la fosfotricina y esterilidad en machos	MS6
98-335-01p		U. de Saskatchewan	lino	tolerante a residuos de suelos de herbicidas de la sulfonil urea	CDC Triffid
98-329-01p		AgrEvo	arroz	tolerante a la fosfotricina	LLRICE06, LLRICE62

(continuación)

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
<p>NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.</p> <p><b>Abreviaturas:</b>                      CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV</p>					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación del Número de Petición ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
98-278-01p		AgrEvo	colza	tolerante a la fosfinotricina y control sobre la polinización	MS8 y RF3
98-238-01p		AgrEvo	Soja	tolerante a la fosfonitricina	GU262
98-216-01p		Monsanto	colza	tolerante a glifosato	RT73
98-173-01p		Novartis Seeds & Monsanto	Remolacha	tolerante a glifosato	GTSB77
98-014-01p	96-068-01p	AgrEvo	Soja	tolerante a la fosfonitricina	A5547-127
97-342-01p		pionera	Maíz	esterilidad en machos y tolerancia a la fosfinotricina	de 676.678.680
97-339-01p		Monsanto	Patata	resistente a CPB y PVY	RBMT15-101, SEMT15-02, SEMT15-15
97-336-01p		AgrEvo	Remolacha	tolerante a la fosfonitricina	T-120-7
97-287-01p		Monsanto	Tomate	Resistente a lepidópteros	de 5345
97-265-01p		AgrEvo	Maíz	tolerante a la fosfinotricina y resistente a lepidópteros	CBH-351
97-205-01p		AgrEvo	colza	tolerante a la fosfonitricina	T45
97-204-01p		Monsanto	Patata	resistente a CPB y PLRV	RBMT21-129 y RBMT21-350
97-148-01p		Bejo	Cichorium intybus	Androesterilidad	RM3-3, RM3-4, RM3-6

(continuación)

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.					
<b>Abreviaturas:</b>					
CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación del Número de Petición ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
97-099-01p		Monsanto	Maíz	tolerante a glifosato	GA21
97-013-01p		Calgene,	algodón	tolerante a bromoxinilo y resistente a lepidópteros	Acontecimientos 31807 y 31808
97-008-01p		Du Pont	Soja	perfil oleoso alterado	G94-1, G94-19, G-168
96-317-01p		Monsanto	Maíz	tolerante al glifosato y resistente a ECB	MON802
96-291-01p		DeKalb	Maíz	Resistente al perforador del maíz europeo	DBT418
96-248-01p	92-196-01p	Calgene,	Tomate	Maduración del fruto alterada	1 línea FLAVRSAVR adicional
96-068-01p		AgrEvo	Soja	tolerante a la fosfonitrícina	W62, W98, A270412, A2704-21, A5547-35
96-051-01p		Cornell U	Papaya	resistente a PRSV	55-1, 63-1
96-017-01p	95-093-01p	Monsanto	Maíz	Resistente al perforador del maíz europeo	MON809 y MON810
95-352-01p		Asgrow	Squash	CMV, ZYMV, resistente a WMV2	CZW-3
95-338-01p		Monsanto	Patata	resistente a CPB	SBT02-5 y -7, ATBT04-6 y -27, -30, -31, de -36
95-324-01p		Agritope	Tomate	Maduración del fruto alterada	35 1 N
95-256-01p		Du Pont	algodón	tolerante a la sulfonil urea	19-51a

(continuación)

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.					
<b>Abreviaturas:</b>					
CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación del Número de Petición ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
95-228-01p		Plant Genetic Systems	Maíz	Androesterilidad	MS3
95-195-01p		Northrup King	Maíz	Resistente al perforador del maíz europeo	Bt11
95-179-01p	92-196-01p	Calgene,	Tomate	Maduración del fruto alterada	2 líneas FLAVRSAVR adicionales
95-145-01p		DeKalb	Maíz	tolerante a la fosfonitricina	B16
95-093-01p		Monsanto	Maíz	Resistente a lepidópteros	MON 80100
95-053-01p		Monsanto	Tomate	Maduración del fruto alterada	de 8338
95-045-01p		Monsanto	algodón	tolerante a glifosato	1445, de 1698
95-030-01p	92-196-01 p	Calgene,	Tomate	Maduración del fruto alterada	20 líneas FLAVRSAVR adicionales
94-357-01p		AgrEvo	Maíz	tolerante a la fosfonitricina	T14, T25
94-319-01p		Ciba Seeds	Maíz	Resistente a lepidópteros	acontecimiento 176
94-308-01p		Monsanto	algodón	Resistente a lepidópteros	531, 757, de 1076
94-290-01p		Zeneca & Petoseed	Tomate	disminución en el nivel de poligalacturo-nasa en frutos	B, Da, F
94-257-01p		Monsanto	Patata	resistente a coleópteros	BT6, BT10, BT12, BT16, BT17, BT18, BT23
94-230	92-196-01p	Calgene,	Tomate	Maduración del fruto alterada	9 adicionales
01p					líneas I FLAVRSAVR

(continuación)

<b>Peticiones de estado no regulado concedidas o pendientes del APHIS en fecha 31 de marzo de 2010</b>					
NOTA: Para obtener la lista más actualizada de cultivos ya no regulados, búselos en Current Status of Petitions [Estado actual de la peticiones]. Esta lista se actualiza automáticamente y refleja todas las peticiones recibidas hasta la fecha por APHIS, incluyendo las peticiones pendientes, retiradas, o aprobadas.					
<b>Abreviaturas:</b>					
CMV-virus del mosaico del pepino; CPB-escarabajo colorado de la patata; PLRV-virus del enrollamiento foliar de la patata; PVY-virus de la mancha anular de la papaya; PVY-virus Y de la patata; WMV2- virus del mosaico de la sandía virus del mosaico amarillo de zucchini-2 ZYMV					
<b>Peticiones de estado no regulado pendientes</b>					
<b>Documentos del solicitante</b>					
<b>Petición</b>	<b>Ampliación del Número de Petición ***</b>	<b>Institución</b>	<b>Artículo regulado</b>	<b>Fenotipo transgénico</b>	<b>Acontecimiento de transformación o línea</b>
94-228-01p		DNA Plant Tech	Tomate	Maduración del fruto alterada	1345-4
94-227-01p	92-196-01 p	Calgene,	Tomate	Maduración del fruto alterada	Línea N73 1436-111
94-090-01p		Calgene,	colza	perfil oleoso alterado	pCGN3828-212/86-18&23
93-258-01p		Monsanto	Soja	tolerante a glifosato	40-3-2
93-196-01p		Calgene,	algodón	tolerante a bromoxinilo	BXN
92-204-01p		Upjohn	Squash	resistente a WMV2 & ZYMV	ZW-20
92-196-01p		Calgene,	Tomate	Maduración del fruto alterada	FLAVR SAVR
*** Número de petición de la ampliación: Bajo la ley 7 del CFR artículo 340.6(e) una persona puede solicitar que APHIS amplíe una determinación del estado no regulado a otros organismos basados en su similitud del artículo anteriormente desregulado. Esta columna relaciona la petición anteriormente garantizada de este artículo desregulado.					
<b>EA preliminar**** La evaluación ambiental inicialmente disponible para consulta pública antes de la finalización.</b>					

Tabla C

<b>Especies vegetales</b>	<b>Acontecimiento</b>	<b>Rasgo</b>	<b>Referencia de patente</b>
Maíz	PV-ZMGT32 (NK603)	tolerancia al glifosato	US 2007-056056
Maíz	MIR604	resistencia a insectos (Cry3a055)	EP 1 737 290
Maíz	LY038	elevado contenido en lisina	US 7.157.281
Maíz	de 3272	Autoprocesamiento del maíz (alfa-amilasa)	US 2006-230473

(continuación)

<b>Especies vegetales</b>	<b>Acontecimiento</b>	<b>Rasgo</b>	<b>Referencia de patente</b>
---------------------------	-----------------------	--------------	------------------------------

ES 2 533 026 T3

Maíz	PV-ZMIR13 (MON863)	resistencia a insectos (Cry3Bb)	US 2006-095986
Maíz	DAS-59122-7	resistencia a insectos (Cry34Ab1/Cry35Ab1)	US 2006-070139
Maíz	TC1507	resistencia a insectos (Cry1F)	US 7.435.807
Maíz	MON810	resistencia a insectos (Cry1Ab)	US 2004-180373
Maíz	VIP1034	resistencia a insectos	WO 03/052073
Maíz	B16	resistencia al glufosinato	US 2003-126634
Maíz	GA21	resistencia al glifosinato	US 6.040.497
Maíz	GG25	resistencia al glifosinato	US 6.040.497
Maíz	GJ11	resistencia al glifosinato	US 6.040.497
Maíz	FI117	resistencia al glifosinato	US 6.040.497
Maíz	GAT-ZM1	tolerante a glufosinato	WO 01/51654
Maíz	MON87460	tolerancia a la sequía	WO 2009/111263
Maíz	DP-098140-6	tolerancia al glifosato / tolerancia al inhibidor de ALS	WO 2008/112019
Trigo	acontecimiento 1	resistencia a Fusarium (tricoteceno 3-O-acetiltransferasa)	CA 2561992
remolacha azucarera	T227-1	tolerancia al glifosato	US 2004-117870
remolacha azucarera	H7-1	tolerancia al glifosato	WO 2004/-074492
Soja	MON89788	tolerancia al glifosato	US 2006-282915
Soja	A2704-12	tolerante a glufosinato	WO 2006/108674
Soja	A5547-35	tolerante a glufosinato	WO 2006/108675
Soja	DP-305423-1	ácido alto oleico / tolerancia al inhibidor de ALS	WO 2008/054747
arroz	GAT-OS2	tolerante a glufosinato	WO 01/83818
arroz	GAT-OS3	tolerante a glufosinato	US 2008-289060,
arroz	PE-7	resistencia a insectos (Cry1Ac)	WO 2008/114282
colza oleosa	MS-B2	esterilidad	WO 01/31042
colza oleosa	MS-BN1/RF-BN1	esterilidad/restauración en machos	WO 01/41558
colza oleosa	RT73	resistencia al glifosinato	WO 02/36831
algodón	CE43-67B	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO 2006/128573
algodón	CE46-02A	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO 2006/128572
algodón	CE44-69D	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO 2006/128571
algodón	1143-14A	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO 2006/128569

(continuación)

<b>Especies vegetales</b>	<b>Acontecimiento</b>	<b>Rasgo</b>	<b>Referencia de patente</b>
---------------------------	-----------------------	--------------	------------------------------

## ES 2 533 026 T3

algodón	1143-51 B	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO 2006/128570
algodón	T342-142	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO 2006/128568
algodón	acontecimiento 3006-210-23	resistencia a insectos (Cry1Ac)	WO 2005/103266
algodón	PV-GHGT07 (1445)	tolerancia al glifosato	US 2004-148666
algodón	MON88913	tolerancia al glifosato	WO 2004/072235
algodón	EE-GH3	tolerancia al glifosato	WO 2007/017186
algodón	T304-40	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO2008/122406
algodón	Cot202	resistencia a insectos (VIP3)	US 2007-067868
algodón	LLcotton25	resistencia al glufosinato	WO 2007/017186
algodón	EE-GH5	resistencia a insectos (Cry1Ab)	WO 2008/122406
algodón	acontecimiento 281-24-236	resistencia a insectos (Cry1 F)	WO 2005/103266
algodón	Cot102	resistencia a insectos (Vip3A)	US 2006-130175
algodón	MON 15985	resistencia a insectos (Cry1A/Cry2Ab)	US 2004-250317
Agrostis palustris	Asr-368	tolerancia al glifosato	US 2006-162007
Brinjal	EE-1	resistencia a insectos (Cry1Ac)	WO 2007/091277

Entre las enfermedades de las plantas o cultivos que se pueden controlar mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, se puede mencionar:

Enfermedades tales como el oídio:

enfermedades debidas a *Blumeria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Blumeria graminis*;

5 enfermedades debidas a *Podosphaera*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Podosphaera leucotricha*;

enfermedades debidas a *Sphaerotheca*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Sphaerotheca fuliginea*;

enfermedades debidas a *Uncinula*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Uncinula necator*;

enfermedades tales como la roya:

enfermedades debidas a *Gymnosporangium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Gymnosporangium sabiniae*;

10 enfermedades debidas a *Hemileia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Hemileia vastatrix*;

enfermedades debidas a *Phakopsora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Phakopsora pachyrhizi* o *Phakopsora meibomia*;

enfermedades debidas a *Puccinia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Puccinia recondite*, *Puccinia graminis* o *Puccinia striiformis*;

15 enfermedades debidas a *Uromyces*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Uromyces appendiculatus*;

enfermedades debidas a oomicetos tales como:

enfermedades de tipo Albugo ocasionadas, por ejemplo, mediante *Albugo candida*;

enfermedades debidas a *Bremia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Bremia lactucae*;

enfermedades debidas a *Peronospora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Peronospora pisi* o *P. brassicae*;

20 enfermedades debidas a *Phytophthora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Phytophthora infestans*;

enfermedades debidas a *Plasmopara*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Plasmopara viticola*;



- enfermedades debidas a *Pseudoperonospora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*;
- enfermedades debidas a *Pythium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Pythium ultimum*;
- Enfermedades de tipo manchas en las hojas, manchas en la lámina foliar y tizón de la hoja tales como:
- 5 enfermedades debidas a *Alternaria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Alternaria solani*;
- enfermedades debidas a *Cercospora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Cercospora beticola*;
- enfermedades debidas a *Cladosporium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Cladosporium cucumerinum*;
- enfermedades debidas a *Cochliobolus*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Cochliobolus sativus* (Conidiaform: Drechslera, Syn: Helminthosporium) o *Cochliobolus miyabeanus*;
- 10 enfermedades debidas a *Colletotrichum*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Colletotrichum lindemuthanium*;
- enfermedades debidas a *Cyloconium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Cyloconium oleaginum*;
- enfermedades debidas a *Diaporthe*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Diaporthe citri*;
- enfermedades debidas a *Elsinoe*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Elsinoe fawcettii*;
- enfermedades debidas a *Gloeosporium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Gloeosporium laeticolor*;
- 15 enfermedades debidas a *Glomerella*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Glomerella cingulata*;
- enfermedades debidas a *Guignardia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Guignardia bidwelli*;
- enfermedades debidas a *Leptosphaeria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Leptosphaeria maculans*; *Leptosphaeria nodorum*;
- enfermedades debidas a *Magnaporthe*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Magnaporthe grisea*;
- 20 enfermedades debidas a *Mycosphaerella*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Mycosphaerella graminicola*; *Mycosphaerella arachidicola*; *Mycosphaerella fijiensis*;
- enfermedades debidas a *Phaeosphaeria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Phaeosphaeria nodorum*;
- enfermedades debidas a *Pyrenophora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Pyrenophora teres*, o *Pyrenophora tritici repentis*;
- 25 enfermedades debidas a *Ramularia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Ramularia collocygni*, o *Ramularia areola*;
- enfermedades debidas a *Rhynchosporium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Rhynchosporium secalis*;
- enfermedades debidas a *Septoria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Septoria apii* o *Septoria lycopersici*;
- enfermedades debidas a *Typhula*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Typhula incarnata*;
- enfermedades debidas a *Venturia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Venturia inaequalis*;
- 30 Enfermedades en las raíces, vainas y tallos tales como:
- enfermedades debidas a *Corticium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Corticium graminearum*;
- enfermedades debidas a *Fusarium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Fusarium oxysporum*;
- enfermedades debidas a *Gaeumannomyces*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Gaeumannomyces graminis*;
- enfermedades debidas a *Rhizoctonia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Rhizoctonia solani*;
- 35 enfermedades debidas a *Sarocladium diseases* ocasionadas, por ejemplo, mediante *Sarocladium oryzae*;
- Sclerotium diseases* ocasionadas, por ejemplo, mediante *Sclerotium oryzae*;
- enfermedades debidas a *Tapesia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Tapesia acuformis*;
- enfermedades debidas a *Thielaviopsis*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Thielaviopsis basicola*;

Enfermedades en espigas y panículos tales como:

enfermedades debidas a *Alternaria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Alternaria spp.*;

enfermedades debidas a *Aspergillus*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Aspergillus flavus*;

enfermedades debidas a *Cladosporium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Cladosporium spp.*;

5 enfermedades debidas a *Claviceps*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Claviceps purpurea*;

enfermedades debidas a *Fusarium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Fusarium culmorum*;

enfermedades debidas a *Gibberella*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Gibberella zeae*;

enfermedades debidas a *Monographella*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Monographella nivalis*;

Enfermedades de tipo tizón o copo tales como:

10 enfermedades debidas a *Sphacelotheca*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Sphacelotheca reiliana*;

enfermedades debidas a *Tilletia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Tilletia caries*;

enfermedades debidas a *Urocystis*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Urocystis occulta*;

enfermedades debidas a *Ustilago*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Ustilago nuda*;

Enfermedades de podredumbre del fruto y ocasionadas por mohos tales como.

15 enfermedades debidas a *Aspergillus*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Aspergillus flavus*;

enfermedades debidas a *Botrytis*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Botrytis cinerea*;

enfermedades debidas a *Penicillium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Penicillium expansum*;

enfermedades debidas a *Rhizopus* ocasionadas por ejemplo mediante *Rhizopus stolonifer*

enfermedades debidas a *Sclerotinia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Sclerotinia sclerotiorum*;

20 enfermedades debidas a *Verticillium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Verticillium alboatrum*;

Enfermedades de las semillas y transmitidas por el suelo, hongos, decoloración, podredumbre y marchitamiento:

enfermedades debidas a *Alternaria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Alternaria brassicicola*, enfermedades debidas a *Aphanomyces*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Aphanomyces euteiches*, enfermedades debidas a *Ascochyta*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Ascochyta lentis*, enfermedades debidas a *Aspergillus*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Aspergillus flavus*, enfermedades debidas a *Cladosporium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Cladosporium herbarum*, enfermedades debidas a *Cochliobolus*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Cochliobolus sativus* (Conidiaform: *Drechslera*, *Bipolaris* Syn: *Helminthosporium*);

25 enfermedades debidas a *Colletotrichum*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Colletotrichum coccodes*;

enfermedades debidas a *Fusarium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Fusarium culmorum*;

30 enfermedades debidas a *Gibberella*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Gibberella zeae*; enfermedades debidas a *Macrophomina*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Macrophomina phaseolina*, enfermedades debidas a *Monographella*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Monographella nivalis*;

enfermedades debidas a *Penicillium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Penicillium expansum*, enfermedades debidas a *Phoma*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Phoma lingam*, enfermedades debidas a *Phomopsis*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Phomopsis sojae*;

35 enfermedades debidas a *Phytophthora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Phytophthora cactorum*; enfermedades debidas a *Pyrenophora*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Pyrenophora graminea*, enfermedades debidas a *Pyricularia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Pyricularia oryzae*;

enfermedades debidas a *Pythium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Pythium ultimum*; enfermedades debidas a *Rhizoctonia*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Rhizoctonia solani*;

40 enfermedades debidas a *Rhizopus*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Rhizopus oryzae*, enfermedades debidas a *Sclerotium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Sclerotium rolfsii*; enfermedades debidas a *Septoria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Septoria nodorum*;

enfermedades debidas a *Rhizopus*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Rhizopus oryzae*, enfermedades debidas a *Sclerotium*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Sclerotium rolfsii*; enfermedades debidas a *Septoria*, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Septoria nodorum*;

enfermedades debidas a Typhula, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Typhula incarnata*;

enfermedades debidas a Verticillium, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Verticillium dahliae*;

Enfermedades de tipo chancro, escoba y acronecrosis tales como:

enfermedades debidas a Nectria, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Nectria galligena*;

5 enfermedades de tipo tizón tales como:

enfermedades debidas a Monilinia, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Monilinia laxa*;

Enfermedades de vesículas foliares o enrollamiento foliar tales como.

enfermedades debidas a Exobasidium ocasionadas, por ejemplo, mediante *Exobasidium vexans*

enfermedades debidas a Taphrina, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Taphrina deformans*;

10 Enfermedades de marchitamiento de plantas leñosas tales como:

enfermedades debidas a Esca, ocasionadas, por ejemplo, mediante *Phaemoniella clamydospora*;

acronecrosis por Eutypa ocasionadas, por ejemplo, mediante *Eutypa lata*;

enfermedades debidas a Ganoderma ocasionadas, por ejemplo, mediante *Ganoderma boninense*;

enfermedades debidas a Rigidoporus ocasionadas, por ejemplo, mediante *Rigidoporus lignosus*

15 Enfermedades de flores y semillas tales como

enfermedades debidas a Botrytis ocasionadas, por ejemplo, mediante *Botrytis cinerea*;

enfermedades de tubérculos tales como

enfermedades debidas a Rhizoctonia ocasionadas, por ejemplo, mediante *Rhizoctonia solani*;

enfermedades debidas a Helminthosporium ocasionadas, por ejemplo, mediante *Helminthosporium solani*;

20 Enfermedades de tipo hernia de la col tales como

enfermedades debidas a Plasmodiophora, ocasionadas por ejemplo mediante *Plasmodiophora brassicae*.

Enfermedades producidas por organismos bacterianos tales como

especies de Xanthomonas por ejemplo *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*;

especies de Pseudomonas por ejemplo *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*;

25 especies de Erwinia por ejemplo *Erwinia amylovora*.

La composición de acuerdo con la invención también se puede utilizar contra enfermedades fúngicas que pueden crecer sobre o en el interior de la madera. El término "madera" significa todo tipo de especies de madera, y cualquier tipo de trabajo sobre esta madera prevista para construcción, por ejemplo, madera sólida, madera de alta densidad, madera laminada, y chapa de madera. El procedimiento para tratar la madera durante consiste principalmente en poner en contacto uno o más compuestos de acuerdo con la invención o una composición de acuerdo con la invención; esto incluye por ejemplo la aplicación directa, pulverización, inmersión, inyección o cualquier otro medio adecuado.

30

La dosis de principio activo habitualmente aplicada en el procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención está comprendida de forma general y ventajosa entre 10 y 800 g/ha, preferentemente entre 50 y 300 g/ha para aplicaciones de tratamiento foliar. La dosis de principio activo habitualmente aplicada de principio está comprendida de forma general y ventajosa entre 2 y 200 g por 100 kg de semilla, preferentemente entre 3 y 150 g por 100 kg de semilla en el caso de tratamiento de semillas.

35

Se entiende claramente que las dosis indicadas en el presente documento se proporcionan como ejemplos ilustrativos del procedimiento de acuerdo con la invención. Una persona experta en la técnica sabrá cómo adaptar las dosis de aplicación, especialmente de acuerdo con la naturaleza de la planta o cultivo a tratar.

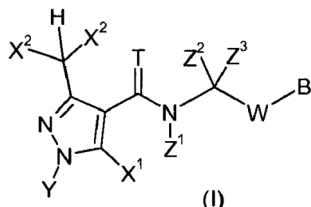
40

Los compuestos o mezclas de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en la preparación de composición útiles para tratar de forma curativa o preventiva enfermedades fúngicas en animales o seres humanos tales como, por ejemplo, micosis, dermatosis, enfermedades debidas a Trichophyton y candidiasis o enfermedades

causadas por *Aspergillus spp.*, por ejemplo *Aspergillus fumigatus*.

Los diferentes aspectos de la invención se ilustrarán a continuación con referencia a la siguiente tabla de ejemplos de compuestos y los siguientes ejemplos de preparación o eficacia.

La Tabla 1 ilustra de forma no limitativa ejemplos de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención:



- 5 En la tabla 1, a menos que se indique lo contrario, M+H (Apcl<sup>+</sup>) significa el pico del ion molecular más 1 u.m.a. (unidad de masa atómica) tal como se observa mediante espectrometría de masas mediante ionización química con presión atmosférica positiva.
- 10 En la tabla 1, los valores logP se determinaron de acuerdo con el anexo V.A8 de la Directiva 79/831 de la UE mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) en una columna de fase invertida (C 18), usando el procedimiento descrito a continuación:
- Temperatura: 40 °C; Fases móviles: solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; gradiente lineal desde 10 % de acetonitrilo a 90 % de acetonitrilo.
- 15 La calibración se llevó a cabo con alcan-2-onas no ramificadas (que comprenden de 3 a 16 átomos de carbono) con valores de logP conocidos (la determinación de los valores logP se realiza a partir de los tiempos de retención usando interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas). Los valores de lambda-máx. se determinaron mediante espectros UV entre 200 nm y 400 nm y los valores máximos de las señales cromatográficas.

Tabla 1:

Emplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
1	F	F	Me	O	ciclopentilo	H	H	CH2	fenilo	3,69	366
2	F	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	fenilo	3,19	340
3	F	F	Me	O	2-cianoetilo	H	H	CH2	fenilo	2,39	351
4	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	fenilo	2,43	312
5	F	F	Me	O	2,2,2-trifluoroetilo	H	H	CH2	fenilo	3,25	380
6	Cl	F	Me	O	ciclopentilo	H	H	CH2	fenilo	3,89	382
7	Cl	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	fenilo	3,35	356
8	Cl	F	Me	O	2-cianoetilo	H	H	CH2	fenilo	2,53	367
9	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	fenilo	2,60	328
10	Cl	F	Me	O	2,2,2-trifluoroetilo	H	H	CH2	fenilo	3,39	396
11	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CH2	fenilo	2,88	338
12	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CH2	fenilo	3,06	354

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
13	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CH(Me)	fenilo	3,17	352
14	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CH(Me)	fenilo	3,31	368
15	F	F	Me	S	ciclopropilo	H	H	CH(Me)	fenilo	3,92	368
16	Cl	F	Me	S	ciclopropilo	H	H	CH(Me)	fenilo	4,11	384
17	F	F	Me	O	etilo	Me	H	C=O	fenilo	2,59	354
18	Cl	F	Me	O	etilo	Me	H	C=O	fenilo	2,71	370
19	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2-fluorofenilo	3,37	370
20	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2-fluoro fenilo	3,52	386
21	F	F	Me	S	ciclopropilo	Me	H	CH2	2-fluorofenilo	4,01	386
22	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	4-fluorofenilo	2,50	330
23	F	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	4-fluoro fenilo	3,23	358
24	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	4-fluorofenilo	2,66	346
25	Cl	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	4-fluorofenilo	3,37	374

(continuación)

Tempo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
26	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2,6-difluorofenilo	3,42	388
27	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2,6-difluorofenilo	3,57	404
28	F	F	Me	S	ciclopropilo	Me	H	CH2	2,6-difluorofenilo	3,94	404
29	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2,6-difluorofenilo	2,92	364
30	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2,6-difluorofenilo	2,78	348
31	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	2-clorofenilo	2,94	346
32	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-clorofenilo	2,69	332
33	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH2	2-clorofenilo	3,15	362
34	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-clorofenilo	2,88	348
35	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2-clorofenilo	2,76	346
36	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2-clorofenilo	2,92	362
37	F	F	Me	S	H	Me	H	CH2	2-clorofenilo	3,61	362
38	Cl	F	Me	S	H	Me	H	CH2	2-clorofenilo	3,72	378

(continuación)

Tempo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
39	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2-clorofenilo	2,94	346
40	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2-clorofenilo	3,15	362
41	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH(Me)	2-clorofenilo	3,87	400
42	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH(Me)	2-clorofenilo	4,08	416
43	F	F	Me	S	ciclopropilo	Me	H	CH(Me)	2-clorofenilo	4,72	416
44	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CF2	2-clorofenilo	3,39	408
45	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	2-clorofenilo	3,27	360
46	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	2-clorofenilo	3,48	376
47	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-clorofenilo	2,75	332
48	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH2	3-clorofenilo	3,17	362
49	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-clorofenilo	2,92	348
50	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	3-clorofenilo	3,02	346
51	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	3-clorofenilo	3,02	346





(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
52	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	3-clorofenilo	3,21	362
53	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	3-clorofenilo	3,31	360
54	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	3-clorofenilo	3,53	376
55	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	4-clorofenilo	3,73	386
56	F	F	Me	O	etilo	H	H	CH2	4-clorofenilo	3,19	360
57	Cl	F	Me	O	etilo	H	H	CH2	4-clorofenilo	3,35	376
58	F	F	Me	S	etilo	H	H	CH2	4-clorofenilo	3,92	376
59	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(iPr)	4-clorofenilo	3,94	390
60	F	F	Me	O	H	H	H	CH(iPr)	4-clorofenilo	3,78	374
61	F	F	Me	O	metilo	H	H	C=O	4-clorofenilo	2,53	360
62	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	C=O	4-clorofenilo	2,68	376
63	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	4-clorofenilo	3,37	360
64	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	4-clorofenilo	3,58	376

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
65	F	F	Me	O	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	3,09	
66	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	3,31	
67	F	F	Me	O	H	Me	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	3,46	380
68	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	3,67	396
69	Cl	F	Me	S	H	Me	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	4,29	412
70	F	F	Me	S	H	Me	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	4,16	396
71	F	F	Me	S	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	3,99	382
72	Cl	F	Me	S	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2,4-diclorofenilo	4,11	398
73	F	F	Me	O	H	Me	H	CH(OMe)	2,4-diclorofenilo	3,65 + 3,75 <sup>(1)</sup>	410
74	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(OMe)	2,4-diclorofenilo	3,48	412
75	F	F	Me	O	H	H	H	CH(OMe)	2,4-diclorofenilo	3,25	396
76	Cl	F	Me	O	H	Et	H	CH(OMe)	2,4-diclorofenilo	4,18 + 4,23 <sup>(1)</sup>	440
77	F	F	Me	O	H	Et	H	CH(OMe)	2,4-diclorofenilo	3,94	424

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
78	Cl	F	Me	O	H			CH(OMe)	2,4-diclorofenilo	3,70	438
79	F	F	Me	O	H			CH(OMe)	2,4-diclorofenilo	3,46	422
80	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CH(OMe)	2,4-diclorofenilo		436
81	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH(OMe)	2,4-diclorofenilo		450
82	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH(OEt)	2,4-diclorofenilo	4,37 + 4,46 <sup>(1)</sup>	440
83	F	F	Me	O	H	Me	H	CH(OEt)	2,4-diclorofenilo	4,11 + 4,20 <sup>(1)</sup>	424
84	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2,4-diclorofenilo	3,46	380
85	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2,4-diclorofenilo	3,67	396
86	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CF2	2,4-diclorofenilo	3,94	442
87	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	2,4-diclorofenilo	3,81	394
88	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	2,4-diclorofenilo	4,03	410
89	Cl	F	Me	S	H	H	H	C(Me)2	2,4-diclorofenilo	4,72	426

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
90	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	2,5-diclorofenilo	3,11	366
91	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	2,5-diclorofenilo	3,29	382
92	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	2,5-diclorofenilo	3,37	380
93	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH2	2,5-diclorofenilo	3,53	396
94	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2,5-diclorofenilo	3,17	380
95	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2,5-diclorofenilo	3,33	396
96	F	F	Me	S	metilo	H	H	CH2	2,5-diclorofenilo	3,87	396
97	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2,5-diclorofenilo	3,35	380
98	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	2,5-diclorofenilo	3,55	396
99	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	CF2	2,5-diclorofenilo	3,85	442
100	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	2,5-diclorofenilo	3,68	394
101	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	2,5-diclorofenilo	3,89	410
102	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	3,5-diclorofenilo	3,48	380

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
103	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	3,5-diclorofenilo	3,25	366
104	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH2	3,5-diclorofenilo	3,67	396
105	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	3,5-diclorofenilo	3,42	382
106	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(OMe)	3,5-diclorofenilo	3,55	412
107	F	F	Me	O	H	H	H	CH(OMe)	3,5-diclorofenilo	3,33	396
108	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH(OMe)	3,5-diclorofenilo	3,79 + 3,92 <sup>(1)</sup>	426
109	F	F	Me	O	H	Me	H	CH(OMe)	3,5-diclorofenilo	3,55+ 3,70 <sup>(1)</sup>	410
110	F	F	Me	S	H	H	H	CH(OMe)	3,5-diclorofenilo	4,19	412
111	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	3,5-diclorofenilo	3,55	380
112	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	3,5-diclorofenilo	3,73	396
113	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	3,5-diclorofenilo	3,87	394
114	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	3,5-diclorofenilo	4,01	410
115	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2,6-diclorofenilo	4,06	420

(continuación)

Emplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
116	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2,6-diclorofenilo	4,29	436
117	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	2,6-diclorofenilo	3,00	366
118	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	2,6-diclorofenilo	3,21	382
119	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2-cloro-6-fluorofenilo	3,94	420
120	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	2-cloro-6-fluorofenilo	3,76	404
121	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-(trifluorometil)fenilo	2,92	366
122	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-(trifluorometil)fenilo	3,11	382
123	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2-(trifluorometil)fenilo	3,00	380
124	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2-(trifluorometil)fenilo	3,13	396
125	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	3-(trifluorometil)fenilo	3,35	396
126	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	3-(trifluorometil)fenilo	3,23	380
127	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	4-(trifluorometil)fenilo	3,25	380
128	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Me)	4-(trifluorometil)fenilo	3,39	396

(continuación)

Tempo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
129	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	3,4-dimetoxifenilo	2,04	372
130	F	F	Me	O	ciclohexilo	H	H	CH2	3,4-dimetoxifenilo	3,42	440
131	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	3,4-dimetoxifenilo	2,18	388
132	Cl	F	Me	O	ciclohexilo	H	H	CH2	3,4-dimetoxifenilo	3,53	456
133	F	F	Me	O	H	Me	Me	C=O	4-bromo-2-metilfenilo	3,37	432
134	F	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	2,4,6-trimetilfenilo	4,30	382
135	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2,4,6-trimetilfenilo	3,48	354
136	Cl	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	2,4,6-trimetilfenilo	4,49	398
137	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	2,4,6-trimetilfenilo	3,67	370
138	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	4-terc-butilfenilo	3,78	368
139	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	4-terc-butilfenilo	3,96	384
140	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-fenoxifenilo	3,48	390
141	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-fenoxifenilo	3,64	406

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
142	F	F	Me	O	H	Me	Me	CH2	3-fenoxifenilo	4,09	418
143	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-fenoxifenilo	3,37	390
144	Cl	F	Me	O	H	Me	Me	CH2	3-fenoxifenilo	4,30	434
145	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-fenoxifenilo	3,55	406
146	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	3-fenoxifenilo	3,64	404
147	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH2	3-fenoxifenilo	3,80	420
148	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	3-fenoxifenilo	3,92	418
149	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	3-fenoxifenilo	4,15	434
150	F	F	Me	O	H	Me	Me	CH2	4-fenoxifenilo	4,19	418
151	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	4-fenoxifenilo	3,63	404
152	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	4-fenoxifenilo	3,41	390
153	Cl	F	Me	O	H	Me	Me	CH2	4-fenoxifenilo	4,39	434
154	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH2	4-fenoxifenilo	3,83	420



(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
155	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	4-fenoxifenilo	3,60	406
156	F	F	Me	S	H	Me	H	CH2	4-fenoxifenilo	4,29	420
157	F	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	4-fenoxifenilo	4,06	418
158	Cl	F	Me	O	H	H	H	C(Me)2	4-fenoxifenilo	4,21	434
159	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH(OMe)	4-metoxi-3-(prop-2-in-1-iloxi)-fenilo	2,76	442
160	F	F	Me	O	H	Me	Me	C=O	2-naftilo	2,92	390
161	F	F	Me	O	H	H	H	CH(CF3)	2-tienilo	2,75	372
162	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(CF3)	2-tienilo	2,92	388
163	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-metil-2-tienilo	2,68	334
164	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-metil-2-tienilo	2,49	318
165	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-bromo-3-tienilo	2,82	399
166	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	2-bromo-3-tienilo	2,64	382
167	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	4,5-dimetil-1-3-tienilo	2,82	332

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
168	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	4,5-dimetil-1,3-tienilo	3,02	348
169	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-ilo	3,52	374
170	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-ilo	3,31	358
171	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-metil-1-benzotiofen-2-ilo	3,27	368
172	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-metil-1-benzotiofen-2-ilo	3,46	384
173	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	2-furilo	2,20	302
174	Cl	F	Me	O	H	Me	H	CH2	2-furilo	2,37	318
175	F	F	Me	O	ciclohexilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	1,48	381
176	F	F	Me	O	ciclopentilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	1,29	367
177	F	F	Me	O	2-metoxietilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	0,50	357
178	F	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	0,85	341
179	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	1,47	313
180	Cl	F	Me	O	ciclohexilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	1,58	397

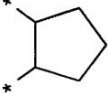
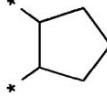
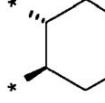
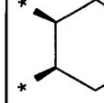
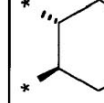
(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
181	Cl	F	Me	O	ciclopentilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	1,40	383
182	Cl	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	1,00	357
183	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	1,63	329
184	Cl	F	Me	O	2-metoxietilo	H	H	CH2	piridin-2-ilo	0,63	373
185	F	F	Me	O	H	CF3	H	CH2	3-metilpiridin-2-ilo	1,52	381
186	Cl	F	Me	O	H	CF3	H	CH2	3-metilpiridin-2-ilo	1,70	397
187	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	2,75	401
188	F	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	3,80	455
189	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	Me	H	CH2	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	3,96	471
190	F	F	Me	O	H	Me	H	CH2	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	3,08	415
191	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	2,97	
192	F	F	Me	O	H	H	H	CH(Et)	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	3,52	429
193	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH(Et)	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	3,73	445

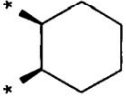
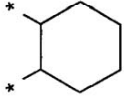
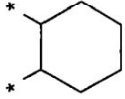
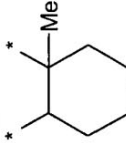
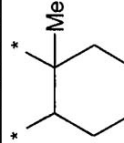
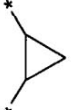

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
194	F	F	Me	O	H	Me	Me	C=O	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	3,23	443
195	Cl	F	Me	O	H	Me	Me	C=O	3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	3,39	459
196	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	6-cloropiridin-3-ilo	1,90	349
197	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	6-cloropiridin-3-ilo	1,78	333
198	F	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	0,78	341
199	F	F	Me	O	2-metoxietilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	1,56	357
200	F	F	Me	O	ciclohexilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	1,39	381
201	F	F	Me	O	ciclopentilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	1,20	367
202	Cl	F	Me	O	2-metoxietilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	1,69	373
203	Cl	F	Me	O	ciclohexilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	1,50	397
204	Cl	F	Me	O	ciclopentilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	1,32	383
205	Cl	F	Me	O	isopropilo	H	H	CH2	piridin-4-ilo	0,98	357
206	F	F	Me	O	metilo	H	H	CH(Me)	piridin-4-ilo	1,60	327


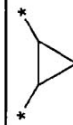


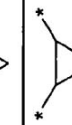
(continuación)

Emplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
207	Cl	F	Me	O	metilo	H	H	CH(Me)	piridin-4-ilo	1,74	343
208	F	F	Me	O	H	H	H	CH2	2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-ilo	2,44	371
209	Cl	F	Me	O	H	H	H	CH2	2,3,5,6-tetrafluoro piridin-4-ilo	2,60	387
210	F	F	Me	O	ciclopropilo				2-clorofenilo	4,31	412
211	F	F	Me	O	ciclopropilo				2,4-diclorofenilo	4,67	446
212	F	F	Me	O	H				fenilo	3,13	352
213	F	F	Me	O	H				fenilo	3,29	352
214	Cl	F	Me	O	H				fenilo	3,33	368

(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
215	Cl	F	Me	O	H				fenilo	3,51	368
216	F	F	Me	O	ciclopropilo				2-clorofenilo	4,49	426
217	F	F	Me	O	ciclopropilo				2,4-diclorofenilo	5,05	460
218	F	F	Me	O	ciclopropilo				fenilo	4,18 + 4,26 <sup>(1)</sup>	406
219	F	F	Me	S	ciclopropilo				fenilo	5,01 + 5,11 <sup>(1)</sup>	422
220	F	F	Me	O	H				4-fluorofenilo	2,59	328
221	Cl	F	Me	O	H				4-fluorofenilo	2,75	344

(continuación)

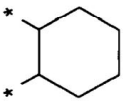
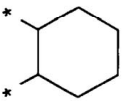
Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
222	F	F	Me	O	H				3-fluorofenilo	2,59	328
223	Cl	F	Me	O	H				3-fluorofenilo	2,75	344
224	F	F	Me	O	H				4-clorofenilo	2,61	344
225	F	F	Me	O	H				2-trifluorometilfenilo	3,00	378
226	Cl	F	Me	O	H				2-trifluorometilfenilo	3,15	394
227	Cl	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	fenilo	3,31	358
228	F	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	fenilo	3,13	342
229	F	F	Me	O	ciclohexilo	H	H	Si(Me)2	fenilo	4,86	424
230	F	F	Me	O	metilo	H	H	Si(Me)2	fenilo	3,23	356
231	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me)2	2-clorofenilo	4,13	416
232	Cl	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	2-clorofenilo	3,69	392
233	F	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	2-clorofenilo	3,48	376

(continuación)

Tempo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
234	F	F	Me	S	H	H	H	Si(Me)2	2-clorofenilo	4,11	392
235	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me)2	3-clorofenilo	4,18	416
236	Cl	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	3-clorofenilo	3,71	392
237	F	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	3-clorofenilo	3,55	376
238	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me)2	2,4-diclorofenilo	4,78	450
239	Cl	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	2,4-diclorofenilo	4,25	426
240	F	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	2,4-diclorofenilo	4,06	410
241	F	F	Me	S	H	H	H	Si(Me)2	2,4-diclorofenilo	4,74	426
242	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me)2	3,5-diclorofenilo	4,78	450
243	Cl	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	3,5-diclorofenilo	4,27	426
244	F	F	Me	O	H	H	H	Si(Me)2	3,5-diclorofenilo	4,08	410
245	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me)2	2-naftilo	4,36	432
246	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me)2	2-naftilo	4,51	448



(continuación)

Ejemplo	X1	X2	Y	T	Z1	Z2	Z3	W	B	logP	Masa (M+H)
247	Cl	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me) <sub>2</sub>	3-tienilo	3,71	404
248	F	F	Me	O	ciclopropilo	H	H	Si(Me) <sub>2</sub>	3-tienilo	3,55	388
249	F	F	Me	O	metilo				fenilo	3,27 + 3,46 <sup>(1)</sup>	366
250	Cl	F	Me	O	metilo				fenilo	3,55 + 3,63 <sup>(1)</sup>	382

Nota <sup>(1)</sup> : mezcla de dos isómeros

Los siguientes ejemplos ilustran de forma no limitativa la preparación y eficacia de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

5 **Ejemplo de preparación 1: preparación de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-il}-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 190)**

**Etapa 1: preparación del ácido 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (IIIa)**

10 En un matraz de 500 ml, se añadieron 6,0 g (31 mmol) de 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído a 30 ml de tolueno. Una solución de 2,4 g (62 mmol) de hidróxido de sodio en 6 ml de agua se añadió a la mezcla de reacción, seguido de 103 ml de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno en agua, manteniendo la temperatura por debajo de 37 °C. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 7 horas. Una vez que la mezcla de reacción se ha enfriado a temperatura ambiente, las dos fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con 100 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 2 con una solución acuosa de

ácido clorhídrico. El precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó dos veces con 20 ml de agua y se secó para obtener 3,2 g de ácido 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 3,78 (s, 3H); 7,12 (t, 1H, JHF = 53,60 Hz) 13,19 (s, 1H); IR (KBr): 1688 cm<sup>-1</sup> (C=O); 2200-3200 cm<sup>-1</sup> ancho (enlace de hidrógeno).

5 **Etapa 2: preparación de cloruro de 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (IIIb)**

Se calentaron 3,2 g de ácido 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico y 44,3 ml de cloruro de tionilo a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener 3,5 g de cloruro de 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 3,97 (s, 3H); 7,00 (t, J = 52,01 Hz, 1 H); IR (TQ): 1759 y 1725 cm<sup>-1</sup> (C=O).

10 **Etapa 3: preparación de fluoruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (IIIc)**

A una solución seca de 4,0 g (70 mmol) de fluoruro de potasio en 21 ml de tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido se le añadió a una solución de 5,0 g (22 mmol) de cloruro de 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo en 15 ml de tolueno a 100 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 190-200 °C durante 22 horas. La destilación al vacío produjo 8 g de una solución (25 % molar) de fluoruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo en tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 3,87 (s, 3H); 6,79 (t, J = 53,75 Hz, 1 H); RMN <sup>19</sup>F (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 45,37 (s, COF); -117,5 (d, J = 28,2 Hz); -131,6 (m).

**Etapa 4: preparación de ácido 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (III d)**

A 400 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, se le añadieron gota a gota 67,5 g de una solución (10 % molar) de fluoruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo en etrahidrotiofeno-1,1-dióxido. Esta temperatura se mantuvo por debajo de 20 °C durante la adición. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente a pH 2 con una solución acuosa de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 6 g de ácido 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 3,90 (s, 3H); 7,22 (t, 1H, J = 53,55 Hz); 13,33 (s, 1H).

25 **Etapa 5: preparación de N-{1-[3-cloro-(terfluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida**

A temperatura ambiente, se agitan conjuntamente 150 mg (0,545 mmol) de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-amina, 116 mg (0,60 mmol) de ácido 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, 81 mg (0,60 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 55 mg (0,545 mmol) de trietilamina en 1 ml de dimetilformamida hasta disolución. Esta solución se vierte sobre un cartucho chem-elut™ de 2g conteniendo alúmina básica empaquetado con 1,48 g de resina Si-DCC (1,9 mmol de DCC por g de resina) y se deja durante la noche a temperatura ambiente. El cartucho se lava después tres veces mediante 2 ml de acetonitrilo. Los disolventes se retiran y la amida en bruto se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente heptano/acetato de etilo) para proporcionar 187 mg (rendimiento del 78 %) de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida en forma de sólido amarillo (M+H = 415).

**Ejemplo de preparación 2: preparación de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 188)**

**Etapa 1: preparación de cloruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (IIIe)**

9,1 g de ácido 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y 75,5 ml de cloruro de tionilo se sometieron a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar 10 g de cloruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo en forma de un sólido amarillo. CG-EM; observada M/z :ión molecular: (M<sup>+</sup>) = 212 ; fragmentos : (M<sup>+</sup>-Cl) = 177 y (M<sup>+</sup>-F) = 193.

**Etapa 2: preparación de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida**

45 A temperatura ambiente, una solución de 74 mg (0,35 mmol) de cloruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo en 2 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una solución de 100 mg (0,317 mmol) de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}ciclopropanamina y 0,137 ml (0,984 mmol) de trietilamina en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío y se añaden después al residuo 50 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las fase orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una solución 1 N de HCl, una solución saturada de carbonato de potasio y salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio para proporcionar después de concentración 131 mg de un aceite. La cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo) proporciona 72 mg (rendimiento del 47 %) de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida en forma de un aceite incoloro (M+H = 455).

**Ejemplo de preparación 3 :preparación de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metil-1-oxopropan-2-il}-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 194)**

En un vial de Chemspeed™ de 13 ml se pesan 73 mg (0,726 mmol) de trietilamina. Se añaden 3 ml de una solución 0,23 molar de 2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metilpropan-1-ona (0,594 mmoles) en diclorometano seguidos por 3 ml de una solución molar 0,26 de cloruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,66 mmoles) en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añade después 1 ml de agua y la mezcla se deposita en un cartucho de alumina básica (2g) y se eluye dos veces mediante 8 ml de diclorometano. Los disolventes se retiran para proporcionar 57 mg (19 %) de N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metil-1-oxopropan-2-il}-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida pura en forma de un aceite (M+H = 443).

**Ejemplo de preparación 4: preparación de N-[1-(2,4-diclorofenil)-1-metoxipropan-2-il]-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 73)**

A temperatura ambiente, se añadieron 233 mg (1,1 mmol) de cloruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo y 234 mg (1 mmol) de 1-(2,4-diclorofenil)-1-metoxipropan-2-amina se disuelven en 10 ml de diclorometano. Se añaden 121 g (1,2 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción a se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye mediante 50 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente mediante una solución 1 N de HCl(dos veces), una solución saturada de carbonato de potasio (2 veces) y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se retiran y la amida en bruto se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente heptano/acetato de etilo) para proporcionar 400 mg (rendimiento del 97 %) de N-[1-(2,4-diclorofenil)-1-metoxipropan-2-il]-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida en forma de un sólido amarillo claro (M+H = 410).

**Ejemplo de preparación general: tionación de la amida de fórmula (I) en el equipo Chemspeed™**

En un vial Chemspeed™ de 13 ml se pesaron 0,27 mmol de pentasulfuro de fósforo (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>). Se añadieron 3 ml de una solución 0,18 molar de la amida (I) (0,54 mmol) en dioxano y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante dos horas. Después, la temperatura se disminuyó a 80 °C y se añadieron 2,5 ml de agua. La mezcla se calentó a 80 °C durante una hora más. Después, se añadieron 2 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con 4 ml de diclorometano. La fase orgánica se depositó sobre un cartucho de alumina básica (2 g) y se eluyó dos veces con 8 ml de diclorometano. Los disolventes se eliminaron y el derivado de tioamida en bruto se analizó mediante CLEM y RMN. Los compuestos que no eran lo bastante puros se purificaron adicionalmente mediante CLEM preparativa.

**Ejemplo A: Ensayo preventivo in vivo sobre *Sphaerotheca fuliginea* (pepino)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicol éter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. El día siguiente al tratamiento, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Sphaerotheca fuliginea*. Después, las plantas se colocaron en un invernadero a aproximadamente 23 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 70 %.

El ensayo se evaluó 7 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos al 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla A:

Tabla A

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
11	83	77	95	167	90

45

(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
15	100	78	100	187	98
21	100	79	100	188	100
26	86	80	100	189	95
28	100	82	95	190	100
31	96	83	100	191	93
33	93	86	100	193	83
37	98	88	94	194	98
38	85	92	88	195	91
41	74	93	95	210	100
43	100	99	98	211	100
44	100	101	83	212	95
55	100	104	86	215	93
65	79	109	85	216	100
67	100	110	75	217	99
68	99	115	100	218	94
69	95	120	100	224	84
70	98	133	100	225	80
71	85	150	100	231	100
73	100	151	93	235	95
74	75	153	93	238	98
75	80	156	93	242	98
76	93	160	95	245	100

En las mismas condiciones, se observó protección elevada (al menos al 90 %) a una dosis de 500 ppm de principio activo para el compuesto 187 y para el compuesto 191, mientras que se observó una protección muy baja (inferior al 20 %) con el compuesto CMP1 del ejemplo J-1 divulgado en la solicitud de patente WO-2004/074280 como en la tabla A2.

5

Tabla A2:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
187 de la presente invención	500	98

(continuación)

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
119 de la presente invención	500	93
J-1 del documento WO-2004/074280	500	16

El ejemplo J-1 divulgado en la patente internacional WO-2004/74280 corresponde a cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il]etil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

5 Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente divulgados en el documento WO-2004/074280.

En las mismas condiciones, se observó protección excelente (mayor del 95 %) a una dosis de 500 ppm de principio activo para el compuesto 212 (isómero anti), mientras que no se observó ninguna protección con los análogos desfluorados del compuesto CMP1 (isómero anti) reivindicada en el documento WO-2010/09466 como en la tabla A3 y el compuesto CMP3 como en la tabla A3.

10

Tabla A3:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
212 de la presente invención	500	95
compuesto CMP1	500	0

El análogo desfluorado del compuesto CMP1 (isómero anti) reivindicado en el documento WO 2010/09466 corresponde a 3-(difluorometil)-1-metil-N-[(1R,2S-1S',2R')-2-fenilciclohexil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

15 En las mismas condiciones, se observó protección excelente a una dosis de 500 ppm (mayor del 95 %) de principio activo para el compuesto 242, mientras que se observó una protección muy baja (inferior al 5 %) con los análogos desfluorados del compuesto CMP2 como en la tabla A4.

Tabla A4:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
242 de la presente invención	500	98
CMP2	500	5

20 El análogo desfluorado del compuesto CMP2 (isómero anti) corresponde a N-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

#### Ejemplo B Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Alternaria solani* (tomate)

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicol éter

25 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

30 Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. El día siguiente al tratamiento, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Alternaria solani*. Las plantas permanecieron durante un día en un armario de incubación a aproximadamente 22 °C y una humedad atmosférica del 100 %. Después, las plantas se colocaron en un armario de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 96 %.

El ensayo se evaluó 7 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que se corresponde a la del control no tratado mientras que una eficacia del 100 % significa que no se observa enfermedad.

## ES 2 533 026 T3

En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla B:

Tabla B:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
4	100	64	100	118	90
9	95	65	90	119	100
11	95	67	100	120	100
12	100	68	95	121	95
13	95	69	94	122	95
14	100	70	95	123	100
15	90	71	94	124	100
16	95	72	94	125	95
17	80	73	100	126	90
19	100	74	95	127	100
20	95	75	95	128	100
21	95	76	95	133	95
22	100	77	100	135	95
24	100	78	100	137	90
26	100	79	100	138	100
27	95	80	95	139	90
28	90	82	95	140	100
29	100	83	100	141	80
30	100	84	95	142	90
31	100	85	100	143	95
32	95	86	100	144	95
33	100	87	95	145	95
34	100	88	100	146	95
35	100	90	95	147	100
36	100	91	95	150	95

ES 2 533 026 T3

(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
37	94	92	100	151	95
38	89	93	100	152	95
39	100	94	100	153	95
40	100	95	100	154	100
41	100	96	95	155	95
42	80	97	95	156	89
43	90	98	95	158	80
44	100	99	95	160	95
45	90	100	95	161	95
46	70	101	100	162	100
47	100	102	95	163	90
48	95	103	90	164	95
49	100	104	95	165	90
50	100	105	95	167	100
51	100	107	90	169	80
52	100	108	90	171	100
53	70	109	95	172	100
55	95	110	80	185	95
56	100	111	95	187	100
57	80	112	95	188	100
59	100	113	80	189	100
60	100	115	100	190	100
61	90	116	100	191	94
63	90	117	95	192	100

Table B (siguiente):

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
193	100	224	95	236	100

(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
194	100	225	95	237	100
195	95	227	95	238	94
208	95	228	100	239	90
210	100	229	90	240	100
211	100	230	100	242	100
212	89	231	94	243	95
213	89	233	95	244	100
215	78	233	95	245	100
216	71	234	70	247	94
218	70	235	100	248	94

En las mismas condiciones, se observó protección de elevada (mayor del 90 %) a total a una dosis de 100 ppm de principio activo para el compuesto 65 y el compuesto 66, mientras que no se observó ninguna protección con el análogo deshalogenado del compuesto CMP3 reivindicado en el documento WO-2007/060166 como en la tabla B2.

5

Table B2:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
65 de la presente invención	100	90
66 de la presente invención	100	100
compuesto CMP3	100	0

El análogo fluoro del compuesto CMP3 reivindicado en WO-2007/060166 corresponde a N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-3-(difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

- 10 En las mismas condiciones, se observó una protección elevada (al menos un 90 %) a una dosis de 500 ppm y de 100 ppm de compuesto activo para el compuesto 74 y el compuesto 75, mientras que se observó una protección de buena (al menos del 80 %) a baja (menos del 40 %) con el compuesto del ejemplo 1.02 divulgado en la solicitud de patente WO-2008/148570 como en la tabla B3.

Tabla B3:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
74 de la presente invención	500	95
	100	90
75 de la presente invención	500	95
	100	95
1.02 del documento WO-2008/148570	500	80
	100	40

- 15 El ejemplo 1.02 divulgado en la patente internacional WO-2008/148570 corresponde a N-[2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxietil]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos estructuralmente más cercanos divulgados en el documento WO-2008/148570.

- 20 Bajos las mismas condiciones, se observa protección elevada (mayor del 89%) a una dosis de 500 ppm y 100 ppm de principio activo con compuesto 212 (isómero anti), mientras que se observa protección de pobre (menos del 35



(%) a ninguna con el análogo deshalogenado del compuesto CMP1 (isómero anti) reivindicado en el documento WO-2010/09466 como en tabla B4.

Tabla B4:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
212 de esta invención	500	89
	100	89
compuesto CMP1	500	33
	100	0

5 El análogo desfluorado del compuesto CMP1 (isómero anti) reivindicado en el documento WO-2010/09466 corresponde a 3-(difluorometil)-1-metil-N-[(1R,2S-1S',2R')-2-fenilciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

**Ejemplo C: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Pyrenophora teres* (cebada)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

10 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

15 Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. El día siguiente al tratamiento, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Pyrenophora teres*. Las plantas permanecieron durante 48 horas en un armario de incubación a 22 °C y una humedad atmosférica del 100 %. Después, las plantas se colocaron en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 80 %.

El ensayo se evaluó 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que se corresponde a la del control no tratado mientras que una eficacia del 100 % significa que no se observa enfermedad.

20 En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos al 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla C:

Tabla C:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
4	95	67	100	118	94
5	80	68	100	119	100
9	95	70	100	120	100
11	100	71	100	121	100
12	100	72	100	122	94
13	100	73	100	123	95

ES 2 533 026 T3

(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
14	100	74	95	124	95
15	100	75	100	125	100
16	100	76	100	126	100
19	100	77	80	127	100
20	100	78	100	128	94
21	100	79	100	129	90
22	100	80	100	133	100
24	95	82	100	135	95
26	100	83	100	138	95
27	95	84	100	139	90
28	100	85	100	140	95
29	100	86	100	142	78
30	100	87	94	143	89
31	100	88	100	146	100
32	100	89	100	147	100
33	100	90	100	150	78
34	100	91	100	151	100
35	100	92	100	152	100
36	95	93	100	153	80
37	100	94	100	154	100
38	100	95	100	155	100
39	100	96	100	156	100
40	94	97	100	157	80
41	100	98	94	160	100
42	100	99	100	161	100
43	100	100	94	162	95

ES 2 533 026 T3

(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
44	100	101	70	163	95
45	100	102	100	164	100
47	100	103	100	165	95
48	100	104	100	167	100
49	94	105	94	169	100
50	100	106	90	171	100
51	100	107	95	172	100
52	100	108	100	185	94
53	94	109	100	187	100
55	100	110	100	188	100
56	100	111	100	189	95
57	70	112	100	190	100
58	100	113	90	191	100
59	100	114	80	192	100
60	100	115	100	193	100
63	94	116	100	194	100
65	100	117	100	195	100

Tabla C (siguiente):

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
208	100	227	100	238	100
210	100	228	100	240	100
211	100	229	70	240	95
215	100	230	100	241	100
216	95	231	100	242	100
218	100	233	100	243	100
220	100	234	100	244	95

(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
222	100	235	100	245	100
224	100	236	100	247	100
225	100	237	100	248	100

**Ejemplo D: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Venturia inaequalis* (sarna del manzano)**

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona  
24,5 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

5 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

10 Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Tras el secado del recubrimiento pulverizado, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de conidios del agente causante de la sarna de la manzana (*Venturia inaequalis*) y a continuación permaneció durante 1 día en un armario de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa del aire de 100 %.

A continuación, las plantas se colocaron en un invernadero a aproximadamente 21 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 90 %.

El ensayo se evaluó 10 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

15 En estas condiciones, se observó una protección de elevada (al menos al 95 %) a total a una dosis de 100 de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla D:

Tabla D:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
44	100	77	100	187	100
55	100	80	100	188	100
65	100	82	100	190	100
66	100	83	100	210	100
67	100	86	100	211	100
70	100	108	100	224	100
70	100	109	99	224	100
73	100	115	100	231	99
74	100	120	100	235	100
75	95	133	100	238	100
76	100	160	100	242	100

**Ejemplo E: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Septoria tritici* (trigo)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo o de combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

5 Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo o de combinación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada.

10 Tras el secado del recubrimiento pulverizado, las plantas se pulverizaron con una suspensión de esporas de *Septoria tritici*. Las plantas permanecieron durante 48 horas en un armario de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente 100 % y posteriormente durante 60 horas a aproximadamente 15 °C en un armario de incubación translúcido a una humedad relativa del aire de aproximadamente 100 %.

Las plantas se colocaron en el invernadero a una temperatura de aproximadamente 15 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 80 %.

El ensayo se evaluó 21 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

15 En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos al 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla E:

Tabla E:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
11	100	82	100	187	100
13	93	83	100	188	100
26	100	86	80	189	70
41	93	88	90	190	100
44	100	99	100	194	100
55	100	106	71	210	100
65	100	107	86	211	100
66	71	108	100	230	100
73	100	109	100	231	100
74	100	120	100	233	90
75	100	133	80	235	100
76	100	151	100	238	100
77	100	160	70	242	100

**Ejemplo F: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Blumeria graminis* (cebada)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

20 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo o de combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo o de combinación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada.

25 Tras el secado del recubrimiento pulverizado, las plantas se espolvorearon con esporas de *Blumeria graminis f.sp. hordei*.

Las plantas se colocaron en el invernadero a una temperatura de aproximadamente 18 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 80 % para estimular el desarrollo de pústulas de mildiu.

El ensayo se evaluó 7 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos al 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla F:

5

Tabla F:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
11	100	77	100	188	100
13	100	83	100	189	100
26	100	86	100	190	100
41	100	88	80	194	100
44	100	99	89	210	100
55	100	107	78	211	100
65	95	109	100	230	100
66	90	115	100	231	100
70	100	120	94	235	94
73	100	133	100	238	100
74	100	151	100	242	100
75	100	160	70		
76	100	187	94		

**Ejemplo G: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Fusarium nivale* (trigo)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo o de combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

10 Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo o de combinación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada.

Tras el secado del recubrimiento pulverizado, las plantas se dañaron ligeramente mediante abrasión con arena y a continuación se pulverizaron con una suspensión de conidios de *Fusarium nivale* (var. majus).

15 Las plantas se colocaron en el invernadero en un armario de incubación translúcido a una temperatura de aproximadamente 10 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 100 %.

El ensayo se evaluó 5 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

En estas condiciones, se observó una protección de elevada (al menos al 80 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla G:

20

Tabla G:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
44	100	120	100	210	86
55	100	133	100	211	100

(continuación)

66	100	151	100	230	83
73	88	160	83	231	83
86	93	188	100	235	100
88	88	189	100	238	83
99	92	190	88	242	83
115	100	194	100		

**Ejemplo H: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Fusarium graminearum* (cebada)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo o de combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

- 5 Para ensayar la actividad curativa, las plántulas se dañaron ligeramente mediante abrasión con arena y a continuación se pulverizaron con una suspensión de conidios de *Fusarium nivale* (var. majus) y se colocaron durante 24 horas en un invernadero en un armario de incubación translúcido a una temperatura de aproximadamente 10 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente el 100 % y subsiguientemente se rociaron con la preparación del compuesto activo a la tasa de aplicación indicada.
- 10 Después de que la cobertura de la pulverización se ha secado, las plantas permanecen en el invernadero en campanas de incubación translúcidas a una temperatura de aproximadamente 10 °C y a una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 100 %.

El ensayo se evaluó 5 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

- 15 En estas condiciones, se observó una protección de alta (al menos al 85 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla H:

Tabla H:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
11	100	75	86	106	93
13	93	76	86	108	100
26	100	77	100	109	100
70	92	82	100		
74	100	83	100		

**Ejemplo I: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Leptosphaeria nodorum* (trigo)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

- 20 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

- 25 Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con una preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. El día siguiente al tratamiento, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Leptosphaeria nodorum*. Las plantas permanecieron durante 48 horas en un armario de incubación a 22 °C y una humedad atmosférica del 100 %. Después, las plantas se colocaron en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 90 %.

El ensayo se evaluó 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del

control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos al 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla I:

Tabla I:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
11	95	79	80	210	90
13	100	80	100	211	95
15	100	83	90	218	95
16	95	86	100	222	90
19	70	87	70	224	80
26	95	88	90	230	80
28	95	96	90	231	100
31	70	99	95	233	80
41	95	115	95	235	100
43	100	120	100	238	100
44	100	133	100	240	95
55	95	151	70	242	100
67	90	160	70	245	100
70	78	188	100	248	94
77	95	194	90		
78	80	195	94		

5 **Ejemplo J: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Uromyces appendiculatus* (judías)**

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona  
 24,5 partes en peso de N,N-dimetilacetamida  
 Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

10 Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Tras el secado del recubrimiento pulverizado, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas del agente causante de la roya de la judía (*Venturia inaequalis*) y a continuación permaneció durante 1 día en un armario de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa del aire de 100 %.

A continuación, las plantas se colocaron en un invernadero a aproximadamente 21 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 90 %.

15 El ensayo se evaluó 10 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos al 75 %) a total a una dosis de 100 de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla J:

Tabla J:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
---------	----------	---------	----------	---------	----------



(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
55	96	115	98	231	100
65	100	120	100	235	100
66	98	187	96	238	100
70	75	188	98	242	100
80	80	211	100		
108	100	224	100		

**Ejemplo K: Ensayo preventivo *in vivo* sobre *Botrytis cinerea* (judías)**

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilaril poliglucílico

5 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo. Tras el secado del recubrimiento pulverizado, 2 trocitos de agar cubiertos con un crecimiento de *Botrytis cinerea* se colocaron sobre cada hoja. Las plantas inoculadas se colocaron en una cámara oscura a 20 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 100 %.

10 2 días después de la inoculación, se evaluó el tamaño de las lesiones de las hojas. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad. En estas condiciones, se observó una protección de buena (al menos al 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla L:

Tabla K:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
44	99	76	72	187	100
55	100	77	97	188	98
65	100	80	100	190	96
66	99	82	98	210	100
67	89	83	98	211	100
70	100	86	100	224	100
70	100	115	93	231	99
73	99	120	94	235	99
74	93	133	100	238	100

15

(continuación)

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
75	95	160	100	242	100

En las mismas condiciones, se observó una protección total a una dosis de 500 ppm de compuesto activo para el compuesto 55, mientras que no se observó protección con el compuesto del ejemplo F-3 divulgado en la solicitud de patente WO-2007/060164 como en la tabla K2.

5

Tabla K2:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
55 de la presente invención	500	100
F3 del documento WO 2007/060164	500	0

El ejemplo F-3 divulgado en la patente internacional WO-2007/060164 corresponde a N-[1-(4-clorofenil)propan-2-il]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente divulgados en el documento WO-2007/060164.

- 10 En las mismas condiciones, se observó una protección de excelente (mayor del 95 %) a total a una dosis de 100 ppm de principio activo con compuesto 65 y compuesto 66, mientras que no se observa ninguna protección con el análogo desfluorado del compuesto CMP3 reivindicado en el documento WO 2007/060166 como en K3.

Tabla K3:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
65 de la presente invención	100	100
66 de la presente invención	100	99
Compuesto CMP3	100	0

- 15 El análogo desfluorado del compuesto CMP3 reivindicado en el documento WO 2007/060166 corresponde a N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-3-(difluorometil)-1-1 H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

- 20 En las mismas condiciones, se observó una protección total a una dosis de 500 ppm de compuesto activo para el compuesto 160, mientras que se observó una protección muy baja (inferior a 30 %) con el compuesto del ejemplo 2-1 divulgado en la solicitud de patente WO-2006/016708 como en la tabla K4.

Tabla K4:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
160 de la presente invención	500	100
2-1 del documento WO-2006/016708	500	30

El ejemplo 2-1 divulgado en la patente internacional WO-2006/016708 corresponde a 5-cloro-1,3-dimetil-N-[2-metil-1-(2-naftil)-1-oxopropan-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida.

- 25 Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos estructuralmente más cercanos divulgados en el documento WO-2006/016708.

En las mismas condiciones, se observa protección excelente (mayor del 95 %) a una dosis de 500 ppm de principio activo con compuesto 188, mientras que no se observa protección con los análogos desfluorados del compuesto CMP-4 y del compuesto CMP5 reivindicados en el documento WO-2005/058833 como en la tabla K5.

Tabla K5:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
---------	-------------	----------

30

(continuación)

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
188 de la presente invención	500	95
compuesto CMP4	500	0
compuesto CMP5	500	0

5 El análogo desfluorado del compuesto CMP4 reivindicado en el documento WO-2005/05883 corresponde a N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y el análogo desfluorado del compuesto CMP5 reivindicado en el documento WO-2005/05883 corresponde a N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad mucho mejor que los compuestos más estrechamente relacionados.

10 En las mismas condiciones, se observa protección total a una dosis de 500 ppm de principio activo con compuesto 190, mientras que no se observa ninguna protección con el análogo desfluorado del compuesto CMP6 reivindicado en el documento WO-2005/058833 como en la tabla K6.

Tabla K6:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
190 de la presente invención	500	100
compuesto CMP6	500	0

El análogo desfluorado del compuesto CMP6 reivindicado en WO-2005/05883 corresponde a N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

15 Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

En las mismas condiciones, se observa protección de elevada (al menos el 90 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con compuesto 187 y compuesto 191, mientras que no se observa ninguna protección con el compuesto de ejemplo J-1 divulgado en la solicitud de patente WO-2004/074280 como en tabla K7.

Tabla K7:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
187 de la presente invención	500	100
191 de la presente invención	500	91
J-1 del documento WO-2004/074280	500	0

20 El ejemplo J-1 divulgado en la patente internacional WO-2004/074280 corresponde a N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente divulgados en el documento WO-2004/074280.

25 En las mismas condiciones, se observa protección excelente (mayor del 95 %) a una dosis de 500 ppm de principio activo con compuesto 212 (isómero anti), mientras que no se observa ninguna protección con el análogo desfluorado del compuesto CMP1 (isómero anti) reivindicado en el documento WO-2010/094666 como en la tabla K8.

Tabla K8:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
---------	-------------	----------

(continuación)

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
212 de la presente invención	500	96
Compuesto CMP1	500	0

El análogo desfluorado del compuesto CMP1 (isómero anti) reivindicado en el documento WO-2010/09466 corresponde a 3-(difluorometil)-1-metil-N-[(1R,2S-1S',2R')-2-fenilciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida.

5 Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

En las mismas condiciones, se observa protección total a una dosis de 500 ppm y 100 ppm de principio activo con compuesto 224 (isómero syn), mientras que se observa protección de buena (al menos al 85 %) a baja (menos del 10 %) con el compuesto de 1.001 (isómero syn) divulgado en la solicitud de patente WO-2007/134799 como en la tabla K9.

10

Tabla K9:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
224 de la presente invención	500	100
	100	100
1.001 del documento WO-2007/134799	500	89
	100	8

El ejemplo 1.001 (isómero syn) divulgado en la patente internacional WO-2007/134799 corresponde a N-[(1S,2S-1R',2R')-2-(4-clorofenil)ciclopropil]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente divulgados en el documento WO-2007/134799.

15 En las mismas condiciones, se observa protección total a una dosis de 500 ppm de principio activo con compuesto 242, mientras que se observa protección baja (menos del 10 %) con el análogo desfluorado del compuesto CMP2 como en la tabla K10.

Tabla K10:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
242 de la presente invención	500	100
CMP2	500	10

20 El análogo desfluorado del compuesto CMP2 (isómero anti) corresponde a N-ciclopropil-N-[(3,5-diclorofenil)(dimetil)silil]metil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

#### **Ejemplo L: Ensayo preventivo in vivo en *Puccinia triticina* (trigo)**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter poliglicólico de alquilarilo

25 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, 1 parte en peso de compuesto activo o de combinación de compuestos activos se mezcla con cantidades estables de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

5 Para ensayar la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizan con la preparación de compuesto activo o la combinación de compuesto activo en a la velocidad indicada de aplicación. Después de que se ha secado la cobertura de pulverización, las plantas se pulverizan con una suspensión de esporas de *Puccinia triticina*. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y a una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 100 %.

Las plantas se situaron en el invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y a una humedad atmosférica relativa de aproximadamente 80 %.

El ensayo se evaluó 8 días después de la inoculación. 0 % quiere decir una eficacia que corresponde a aquella del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % quiere decir que no se observa ninguna enfermedad.

10 Bajo estas condiciones, se observa protección de buena (al menos al 70 %) a total a una dosis de 500 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la tabla L:

Tabla L :

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia
24	80	115	90	231	100
26	90	119	80	232	95
33	80	120	70	233	95
80	80	147	70	235	100
93	70	188	90	238	100
95	70	189	80	239	70
102	70	211	100	240	100
104	70	229	80	242	100
108	100	230	95	245	95

15 En las mismas condiciones, se observa protección elevada (al menos al 90 %) a una dosis de 500 ppm de principio activo con compuesto 188, mientras que se observa protección baja (menos del 15 %) con los análogos desfluorados del compuesto CMP4 y del compuesto CMP5 reivindicados en el documento WO-2005/058833 como en la tabla L2.

Tabla L2:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
188 de la presente invención	500	90
compuesto CMP4	500	11
compuesto CMP5	500	11

20 El análogo desfluorado del compuesto CMP4 reivindicado en el documento WO-2005/05883 corresponde a N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y el análogo desfluorado del compuesto CMP5 reivindicado en el documento WO-2005/05883 corresponde a N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-il}-N-ciclopropil-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente.

25 En las mismas condiciones, se observa protección excelente (mayor del 95 %) a una dosis de 500 ppm de principio activo con compuesto 211, mientras que se observa protección baja (menos del 5 %) con el compuesto de ejemplo 7 divulgado en la solicitud de patente WO-2010/09466 como en la tabla L3.

Tabla L3:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
211 de la presente invención	500	98
7 del documento WO-2010/094666	500	5

El ejemplo 7 divulgado en la patente internacional WO-2010/09466 corresponde a N-ciclopropil-N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclopentil]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente divulgados en el documento WO-2010/09466.

5 **Ejemplo M: Ensayo de protección *in vivo* sobre *Cochliobolus miyabeanus* (arroz)**

Disolvente: 28,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1,5 partes en peso de éter alquilfenílico polioxietileno

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

10 Para ensayar la actividad protectora, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después de la pulverización, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas del agente causante de la mancha parda del arroz (*Cochliobolus miyabeanus*). Después, las plantas se colocaron en una incubadora a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 100 % durante 1 día.

15 El ensayo se evaluó 4 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

En estas condiciones, se observó una protección elevada (al menos al 90 %) a una dosis de 250 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla M:

Tabla M:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia I	Ejemplo	Eficacia
50	90	92	90	188	80
73	98	187	85		

20 Bajo las mismas condiciones, se observa una protección de excelente (al menos al 95 %) a buena (al menos el 65%) a una dosis de 250 ppm, 100 ppm, 50 ppm y 10 ppm de ingrediente activo con compuesto 73, mientras que se observa protección de excelente (al menos al 95 %) a pobre (menos del 20 %) con el compuesto de ejemplo 1.14 divulgado en la solicitud de patente WO-2008/148570 como en la tabla M2.

Tabla M2:

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
73 de la presente invención	250	98
	100	97
	50	92
	10	65
1.14 del documento WO-2008/148570	250	98
	100	92

(continuación)

Ejemplo	dosis (ppm)	Eficacia
	50	80
	10	20

El ejemplo 1.14 divulgado en la patente internacional WO-2008/148570 corresponde a N-[1-(2,4-diclorofenil)-1-metoxipropan-2-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxamida.

5 Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad biológica mucho mejor que los compuestos más cercanos estructuralmente divulgados en el documento WO-2008/148570.

**Ejemplo N: Ensayo de protección *in vivo* sobre *Phakopsora pachyrhizi* (soja)**

Disolvente: 28,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1,5 partes en peso de éter alquilfenílico polioxietilenado

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcló 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

10 Para ensayar la actividad protectora, las plántulas se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después de la pulverización, las plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas del agente causante de la roya de la soja (*Phakopsora pachyrhizi*). Después, las plantas se colocaron en un invernadero a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 80 %.

15 El ensayo se evaluó 11 días después de la inoculación. 0 % significa una actividad que se corresponde con la del control, mientras que una eficacia del 100 % significa que no se ha observado enfermedad.

En estas condiciones, se observó una protección de alta (al menos al 80 %) a total a una dosis de 250 ppm de principio activo con los siguientes compuestos de la Tabla N:

Tabla N:

Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	Eficacia	Ejemplo	eficacia
211	80	235	100	242	99
231	80	238	85		

20 **Ejemplo O: inhibición de Fumonisina FB1 producida por *Fusarium proliferatum***

25 Los compuestos se sometieron a ensayo en placas de microtitulación en medios líquidos inductores de fumonisina (0,5 g de extracto de malta, 1 g de extracto de levaduras, 1 g de bacto peptona, 20 g de fructosa, 1 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,3 g de MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O, 0,3 g de KCl, 0,05 g de ZnSO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O y 0,01 g de CuSO<sub>4</sub> x 5H<sub>2</sub>O por litro) conteniendo DMSO al 0,5 %, inoculado con una suspensión de esporas concentrada de *Fusarium proliferatum* a una concentración final de 2000 esporas/ml.

Las placas se revistieron e incubaron a humedad elevada a 20 °C durante 5 días.

Al inicio y después de 5 días se tomó medida de DO a lectura múltiple por pocillo de DO<sub>620</sub> (cuadrado: 3 x 3) para calcular inhibición del crecimiento.

30 Después de 5 días se tomaron muestras de cada medio de cultivo y se diluyeron 1:1000 en acetonitrilo al 50 %. Las cantidades de fumonisina FB1 de las muestras se analizaron por HPLC-EM/EM y se usaron los resultados para calcular inhibición de producción de FB1 en comparación con un control sin compuesto.

HPLC-EM/EM se hizo con los siguientes parámetros:

Modo de ionización: IE positiva

Voltaje de pulverización iónica: 5500 V

35 Temperatura de gas de pulverización: 500 °C

Potencial de desagrupación: 114 V

Energía de colisión: 51 eV

Gas de colisión: N<sub>2</sub>

Traza de MRM: 722,3 > 352,3; tiempo de permanencia 100 ms

5 Columna de HPLC: Waters Atlantis T3 (unión de C18 trifuncional, totalmente desactivada)

Tamaño de partícula: 3 µm

Tamaño de columna: 50 x 2 mm

Temperatura: 40 °C

Disolvente A: agua + HCOOH al 0,1 % (v/v)

10 Disolvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,1 % (v/v)

Flujo: 400 µl/minuto

Volumen de inyección: 5 µl

**Gradiente:**

Tiempo [minutos]	A%	B%
0	90	10
2	5	95
4	5	95
4,1	90	10
9	90	10

15 Los compuestos de tabla O mostraron inhibición de producción Fumonisina FB1 de excelente (al menos al 99 %) a total a 50 µM. La inhibición de crecimiento de *Fusarium proliferatum* de estos ejemplos varió desde el 74 hasta el 86 % a 50 µM.

Tabla O:

Ejemplo	dosis (µM)	% de inhibición en producción de FB1	% de inhibición en crecimiento fúngico
73	50	100	86
187	50	100	75
188	50	99	74
190	50	100	74

**Ejemplo P : inhibición de deoxinivalenol (DON) y acetildeoxinivalenol (Acetil-DON) producido por *Fusarium graminearum***

20 Los compuestos se probaron en placas de microtitulación en medios líquidos que inducen DON (1 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,2 g de MgSO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O, 3 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 g de glicerina, 5 g de NaCl y 40 g de sacarosa por litro), suplementado con extracto de avena al 10 %, conteniendo DMSO al 0,5 %, inoculada con una suspensión de esporas concentrada de *Fusarium graminearum* a una concentración finales de 2000 esporas/ml.

La placa se revistió e incubó a humedad elevada a 28 °C durante 7 días.

25 Al inicio y después de 3 días la medida de DO a lectura múltiple por pocillo a DO<sub>620</sub> (cuadrado: 3 x 3) se tomó para calcular la inhibición del crecimiento.



## ES 2 533 026 T3

Después de 7 días se añadió 1 volumen de acetonitrilo/agua 84/16 a cada pocillo y se tomó una muestra del medio líquido y se diluyó 1:100 en acetonitrilo al 10 %. Las cantidades de DON y Acetil-DON de las muestras se analizaron por HPLC-EM/EM y los resultados se usaron para calcular la inhibición de producción de DON/AcDON en comparación con un control sin compuesto.

5 HPLC-EM/EM se hizo con los siguientes parámetros:

Modo de ionización: IE negativa

Voltaje de pulverización iónica: -4500 V

Temperatura de gas de pulverización: 500 °C

Potencial de desagrupación: -40 V

10 Energía de colisión: -22 eV

Gas de colisión: N<sub>2</sub>

Traza de MRM: 355,0 > 264,9; tiempo de permanencia 150 ms

Columna de HPLC: Waters Atlantis T3 (unión de C18 trifuncional, totalmente desactivada)

Tamaño de partícula: 3 µm

15 Tamaño de columna: 50 x 2 mm

Temperatura: 40 °C

Disolvente A: agua/NH<sub>4</sub>OAc 2,5 mM +CH<sub>3</sub>COOH al 0,05 % (v/v)

Disolvente B: metanol/NH<sub>4</sub>Oac 2,5 mM + CH<sub>3</sub>COOH al 0,05 % (v/v)

Flujo: 400 µl/minuto

20 Volumen de inyección: 11 µl

**Gradiente:**

Tiempo [minutos]	% de A	% de B
0	100	0
0,75	100	0
1,5	5	95
4	5	95
5	100	0
10	100	0

Los compuestos de tabla P mostraron inhibición de excelente (al menos al 90 %) a total de producción de DON/Acetil-DON a 50 µM. La inhibición de crecimiento de *Fusarium graminearum* de estos ejemplos varió desde el 0 % hasta inhibición total a 50 µM.

25

Tabla P:

Ejemplo	dosis (µM)	% de inhibición en producción de FB1	% de inhibición en crecimiento fúngico
55	50	90	0

(continuación)

Ejemplo	dosis ( $\mu\text{M}$ )	% de inhibición en producción de FB1	% de inhibición en crecimiento fúngico
73	50	100	100
160	50	100	89
187	50	99	85
188	50	99	95
190	50	100	96

**Ejemplo Q : inhibición de aflatoxinas producidas por *Aspergillus parasiticus***

5 Los compuestos se ensayaron en placas de microtitulación (96 pocillos de fondo plano transparente de color negro) en medio líquido inductor de aflatoxina (20 g de sacarosa, 4 g de extracto de levadura, 1 g de  $\text{K}_2\text{PO}_4$ , y 0,5 g de  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  por litro), suplementado con 20 mM de CavaSol (hidroxipropil-beta-ciclodextrina) y que contenía 1 % de DMSO. El ensayo comenzó inoculando el medio con una suspensión concentrada de esporas de *Aspergillus parasiticus* a una concentración final de 1000 esporas/ml.

La placa se cubrió y se incubó a 20 °C durante 7 días.

10 Tras 7 días de cultivo, se realizó la medición de la DO a una  $\text{DO}_{620\text{nm}}$  con múltiples lecturas por pocillo (círculo: 4 x 4) con un equipo Infinite 1000 (Tecan) para calcular la inhibición del crecimiento. Al mismo tiempo, se realizó la medición de la fluorescencia para una  $\text{Em}_{360\text{nm}}$  y una  $\text{Ex}_{426\text{nm}}$  con múltiples lecturas por pocillo (cuadrado: 3 x 3) para calcular la inhibición de la formación de aflatoxina.

15 Los compuestos de la tabla Q muestran una inhibición de elevada (al menos 86 %) a total de la producción de aflatoxinas a 50  $\mu\text{M}$ . La inhibición del crecimiento de *Fusarium graminearum* de estos ejemplos varió de 69 a 100 % a 50  $\mu\text{M}$ .

Tabla Q:

Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 $\mu\text{M}$	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 $\mu\text{M}$	Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 $\mu\text{M}$	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 $\mu\text{M}$
4	100	91	79	100	98
11	100	100	80	100	100
12	100	92	82	100	100
13	100	100	83	100	100
14	100	100	84	100	100
15	100	83	85	100	100
17	100	83	86	100	98
19	100	100	87	100	94
20	86	69	88	100	86
22	100	100	90	100	100
24	100	88	91	100	100
26	100	99	92	100	100
29	100	82	93	100	100
30	100	98	94	100	100

ES 2 533 026 T3

(continuación)

Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 µM	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 µM	Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 µM	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 µM
31	100	100	95	100	100
32	100	99	96	100	82
33	100	100	97	100	100
34	100	84	98	100	95
35	100	100	100	99	85
36	100	94	101	100	86
37	94	78	102	100	100
39	100	100	103	100	99
40	99	78	104	100	98
41	100	100	105	100	95
42	100	84	106	89	69
43	100	90	107	98	74
44	100	100	108	100	100
47	100	100	109	100	100
49	100	91	111	100	96
50	100	100	112	100	83
51	100	100	115	100	100
52	100	83	117	100	100
55	100	100	118	100	81
56	100	93	119	95	79
59	100	83	120	100	100
60	100	96	121	100	100
61	100	84	123	100	100
65	100	100	124	100	87
66	100	100	125	99	78
67	100	100	126	100	98
68	100	100	127	100	100
69	100	86	128	100	82
70	100	100	129	90	70
73	100	100	133	100	100
74	100	100	135	100	96
75	100	100	138	100	80
76	100	100	146	100	83

ES 2 533 026 T3

(continuación)

Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 µM	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 µM	Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 µM	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 µM
77	100	100	147	93	77
78	100	100	151	100	94

Tabla Q (siguiente):

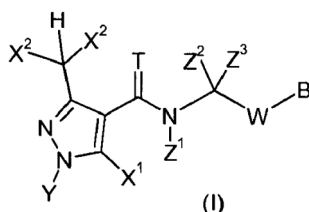
Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 µM	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 µM	Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 µM	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 µM
152	100	82	202	99	81
154	99	80	207	99	37
159	98	77	208	99	100
160	100	100	210	100	100
161	100	85	211	100	100
162	98	80	212	100	99
163	98	80	216	100	84
164	100	95	218	100	99
165	99	81	220	100	81
166	100	97	222	99	81
167	100	100	224	100	100
168	100	97	225	97	83
169	91	75	227	87	71
170	100	95	228	100	93
171	100	93	230	100	100
172	100	85	231	100	100
173	100	83	233	88	76
174	89	76	235	100	100
185	100	87	236	99	84
187	100	100	237	100	100
188	100	100	238	100	100

(continuación)

Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 $\mu$ M	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 $\mu$ M	Ejemplo	% inhibición de aflatoxina a 50 $\mu$ M	% inhibición del crecimiento fúngico a 50 $\mu$ M
189	100	90	240	100	84
190	100	100	242	100	100
191	100	100	243	99	84
192	100	100	244	100	100
193	100	91	245	100	100
194	100	100	247	100	100
195	100	81	248	100	100

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 •  $X^1$  y  $X^2$  que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de halógeno;
- Y representa un alquilo  $C_1-C_4$ ;
- T representa O o S;
- W representa  $CZ^4Z^5$ ; O; S; SO;  $SO_2$ ;  $NZ^6$ ;  $SiZ^7Z^8$ ; o  $-C(=U)-$ ;
- 10 • B representa un anillo de fenilo que puede estar sustituido por hasta 5 grupos X que pueden ser iguales o diferentes; un anillo de naftilo que puede estar sustituido por hasta 7 grupos X que pueden ser iguales o diferentes; o un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico condensado de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados en la lista que consiste en N, O, S, que puede estar sustituido por hasta 6 grupos X que pueden ser iguales o diferentes;
- 15 • X representa un átomo de halógeno; nitro; ciano; isonitrilo; hidroxilo; amino; sulfanilo; pentafluoro- $\lambda^6$ -sulfanilo; formilo; formiloxi; formilamino; un grupo alquilo (hidroxilo-imino)- $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; (alcoxi-imino  $C_1-C_8$ )-alquilo  $C_1-C_8$ ; (alquenilo-imino  $C_2-C_8$ )-alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; (alquinoxil-imino  $C_2-C_8$ )-alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; (benciloxi-imino)-alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; carboxi; carbamoilo; N-hidroxycarbamoilo; carbamato; alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alqueno  $C_2-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalqueno  $C_2-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquino  $C_2-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquino  $C_2-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alcoxil  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalcoxil  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquilsulfanilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilsulfanilo  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquilsulfonilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilsulfonilo  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquilamino  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; dialquilamino  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; alquinoxil  $C_2-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquinoxil  $C_2-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquinoxil  $C_3-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquinoxil  $C_3-C_8$  sustituido o no sustituido; cicloalquilo  $C_3-C_7$  sustituido o no sustituido; halogenocicloalquilo  $C_3-C_7$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; (cicloalquil- $C_3-C_7$ )-alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; (cicloalquil- $C_3-C_7$ )-alqueno  $C_2-C_8$  sustituido o no sustituido; (cicloalquil- $C_3-C_7$ )-alquino  $C_2-C_8$  sustituido o no sustituido; tri(alquilo  $C_1-C_8$ ) sustituido o no sustituido; tri(alquil  $C_1-C_8$ )silil-alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; alquilcarbonilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilcarbonilo  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquil  $C_1-C_8$  carboniloxi sustituido o no sustituido; halogenoalquil  $C_1-C_8$  carboniloxi que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquil  $C_1-C_8$  carbonilamino sustituido o no sustituido; halogenoalquil  $C_1-C_8$ -carbonilamino que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alcoxycarbonilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquil  $C_1-C_8$  carbonilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquinoxil  $C_1-C_8$  carboniloxi sustituido o no sustituido; halogenoalcoxil  $C_1-C_8$  carboniloxi que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alquil  $C_1-C_8$  carbamoilo sustituido o no sustituido; dialquil  $C_1-C_8$  carbamoilo sustituido o no sustituido; alquilamino  $C_1-C_8$  carboniloxi sustituido o no sustituido; dialquilamino  $C_1-C_8$  carboniloxi sustituido o no sustituido; N-( $C_1-C_8$ -alquil)hidroxil carbamoilo; alcoxil  $C_1-C_8$  carbamoilo sustituido o no sustituido; N-(alquil  $C_1-C_8$ )-alcoxil  $C_1-C_8$ -carbamoilo; arilo que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquilo  $C_1-C_8$  que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalqueno  $C_2-C_8$  que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquino  $C_2-C_8$  que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; ariloxil que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilsulfanilo que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilamino, que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquinoxil  $C_1-C_8$  que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquil  $C_1-C_8$  sulfanilo, que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; arilalquil  $C_1-C_8$  amino, que puede estar sustituido por hasta 6 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; o
- 45 • dos sustituyentes X junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, carbociclo saturado o heterociclo saturado, que puede estar sustituido por hasta cuatro grupos Q que pueden ser iguales o diferentes;
- 50

- $Z^1$  representa un átomo de hidrógeno; un grupo formilo; un alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; alcoxi  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; cicloalquilo  $C_3-C_7$  o un cicloalquilo  $C_3-C_7$  sustituido por hasta 10 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y que pueden ser seleccionados en la lista que consiste en átomos de halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_8$ , halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alcoxi  $C_1-C_8$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alcoxycarbonilo  $C_1-C_8$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_8$  carbonilo que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alquilamino  $C_1-C_8$ -carbonilo o dialquilamino  $C_1-C_8$ -carbonilo;
  - $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  representan de forma independiente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno, ciano; alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; alcoxi  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; alquilsulfanilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; o alcoxi  $C_1-C_8$  carbonilo sustituido o no sustituido; o dos sustituyentes  $Z^i$  y  $Z^{i+1}$  siendo  $i$  un entero entre 2 y 4, junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, o 6 o 7 miembros que puede estar sustituido por hasta cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes y que pueden ser seleccionados en la lista que consiste en átomos de halógeno, alquilo  $C_1-C_8$  o halogenoalquilo  $C_1-C_2$  que comprende hasta 5 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes;
  - $Z^6$  representa un átomo de hidrógeno; un alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; un halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un alqueno  $C_2-C_8$  sustituido o no sustituido; un halogenoalquilo  $C_2-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un alquino  $C_3-C_8$  sustituido o no sustituido; un halogenoalquilo  $C_3-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un cicloalquilo  $C_3-C_7$  sustituido o no sustituido; un halogenocicloalquilo  $C_3-C_7$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un cicloalquilo  $C_3-C_7$ -alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; formilo; alquil  $C_1-C_8$  carbonilo sustituido o no sustituido; un halogenoalquilcarbonilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, un alcoxi  $C_1-C_8$  carbonilo sustituido o no sustituido; un halogenoalcoxycarbonilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; un alquilsulfonilo  $C_1-C_8$  carbonilo sustituido o no sustituido; un halogenoalquilsulfonilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; fenilmetileno que puede estar sustituido por hasta 7 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes; o fenilsulfonilo que puede estar sustituido por hasta 5 grupos Q que pueden ser iguales o diferentes;
  - $Z^7$  y  $Z^8$  representan independientemente un alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido;
  - U representa O; S;  $N-OR^a$ ; o  $N-CN$ ;
  - $R^a$  representa un átomo de hidrógeno; un alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o no sustituido; o un halogenoalquilo  $C_1-C_4$  que comprende hasta 7 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes;
  - Q representa independientemente un átomo de halógeno; ciano; nitro; alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; alcoxi  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalcoxi  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, alquilsulfanilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilsulfanilo  $C_1-C_8$  que tiene 1 a 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, tri(alquil  $C_1-C_8$ )sililo sustituido o no sustituido; trialquil( $C_1-C_8$ )silil-alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; (alcoxi-imino  $C_1-C_8$ )-alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; (benciloxiimino)-alquilo  $C_1-C_8$ ;
- así como sus sales, N-óxidos, complejos metálicos, complejos metaloides e isómeros ópticamente activos.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que  $X^1$  y  $X^2$  representan de forma independiente un átomo de cloro o un átomo de flúor.
  3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que Y representa metilo.
  4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que T representa O.
  5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que B representa un anillo de fenilo sustituido o no sustituido; un anillo de naftilo sustituido o no sustituido; un anillo de piridilo sustituido o no sustituido; un anillo de tienilo sustituido o no sustituido; un anillo de benzotienilo sustituido o no sustituido; preferentemente un anillo de fenilo sustituido o no sustituido o un anillo de 2-piridilo sustituido o no sustituido.
  6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que X representa independientemente un átomo de halógeno; alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido; halogenoalquilo  $C_1-C_8$  que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; tri(alquilo  $C_1-C_8$ )sililo sustituido o no sustituido; alcoxi  $C_1-C_8$  o halogenoalcoxi  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; alquilsulfanilo  $C_1-C_8$  o halogenoalquilsulfanilo  $C_1-C_8$  sustituido o no sustituido que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes; o en el que dos sustituyentes X consecutivos junto con el anillo de fenilo forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo sustituido o no sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que X representa independientemente flúor; cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trimetilsililo, metoxi, etoxi, metilsulfanilo, etilsulfanilo, trifluorometilo, triclorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo y difluoroclorometilsulfanilo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que Z<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno; un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido; o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido por hasta 10 grupos o átomos que pueden ser iguales o diferentes y que pueden ser seleccionados en la lista que consiste en átomos de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> que comprende hasta 9 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que Z<sup>1</sup> representa un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, preferentemente un ciclopropilo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido o un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que dos sustituyentes Z<sup>i</sup> y Z<sup>i+1</sup>, siendo i un número entero entre 2 y 4, junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente mono o polisustituido; preferentemente un anillo de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente mono o polisustituido; más preferentemente un anillo de ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que Z<sup>3</sup> y Z<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono consecutivos a los que están unidos pueden formar un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo que puede estar sustituido por hasta cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes y que pueden ser seleccionados en la lista que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, trifluorometilo o difluorometilo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que Z<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que Z<sup>7</sup> y Z<sup>8</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido o no sustituido, preferentemente un metilo.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el que U representa O o N-O- (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
16. Una composición fungicida que comprende, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15 y un soporte, vehículo o carga agrícolamente aceptable.
17. Un procedimiento de control de hongos fitopatógenos de cosechas, **caracterizado porque** una cantidad agrónomicamente eficaz y sustancialmente no fitotóxica de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15 o una composición de acuerdo con la reivindicación 16 es aplicada al suelo donde las plantas crecen, o son capaces de crecer, a las hojas y/o el fruto de las plantas o las semillas de las plantas.