

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 076**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2009** **E 09765771 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015** **EP 2300454**

54 Título: **Nuevos microbicidas**

30 Prioridad:

20.06.2008 GB 0811451

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

07.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STIERLI, DANIEL;
WALTER, HARALD;
WENDEBORN, SEBASTIAN y
DAINA, ANTOINE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 533 076 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).

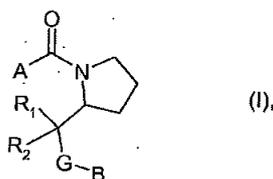
DESCRIPCIÓN

Nuevos microbicidas

La presente invención se refiere a nuevas prolinamidas con actividad microbicida, en particular, actividad fungicida. Se refiere además a compuestos intermedios utilizados en la preparación de estos compuestos, a composiciones que comprenden estos compuestos y a su uso en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de plantas por parte de microorganismos fitopatógenos, preferiblemente hongos.

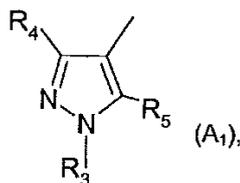
Determinados derivados de prolina, piperidina y morfolina en calidad de antagonistas de receptores de orexina se describen en el documento WO 02/089800. Derivados de N-(1-alkil-2-feniletíl)-carboxamida y su uso como fungicidas se describen en el documento WO 2007/141009. Se ha encontrado que nuevas prolinamidas tienen actividad microbicida.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en donde

el grupo A₁



en donde

R₁ y R₂ independientemente uno de otro, son hidrógeno, hidroxilo, halógeno o alquiloC₁-C₆; o R₁ y R₂ juntos son C=O o C=N(O-alkiloC₁-C₆);

B es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, haloalquiloC₁-C₆, -C(alkilC₁-C₄)=N-O-alkiloC₁-C₆ o -C(H)=N-O-alkiloC₁-C₆; y

G es oxígeno, azufre, CH₂, (CH₂)₂ o un enlace; y tautómeros/enantiómeros de estos compuestos.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo.

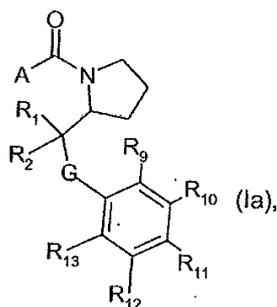
En el contexto de la presente invención "sustituido con uno o más sustituyentes" en la definición de los sustituyentes, significa típicamente, dependiendo de la estructura química de los sustituyentes, monosustituido hasta siete veces sustituido, preferiblemente monosustituido hasta cinco veces sustituido, más preferiblemente mono-, doble- o triple-sustituido.

Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, bromo o cloro.

Esto también se aplica, correspondientemente, a halógeno en combinación con otros significados tales como halogenoalquilo o halogenoalcoxi. Grupos halogenoalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Halogenoalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferiblemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.

Preferiblemente, R₁ y R₂ son hidrógeno; o R₁ y R₂ juntos son C=O o C=N(O-alkiloC₁-C₆). En compuestos adicionales preferidos de fórmula I, G es oxígeno o un enlace.

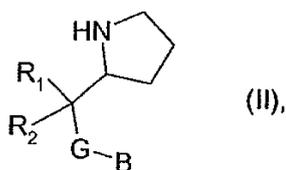
Compuestos adicionales preferidos de fórmula I se representan por los compuestos de fórmula Ia,



en donde

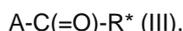
5 A, R₁, R₂ y G son como se definen en la fórmula I anterior y R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆ o C(H)NO-alquiloC₁-C₆. Compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en donde R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₆ o -C(H)NO-alquiloC₁-C₆. En compuestos adicionales preferidos de fórmula Ia, R₁ y R₂, independientemente uno de otro, son hidrógeno, hidroxilo o R₁ y R₂ juntos son C=O o C=N(O-alquiloC₁-C₆). Especialmente preferidos son compuestos de fórmula Ia, en donde G es oxígeno o un enlace.

Compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo



10

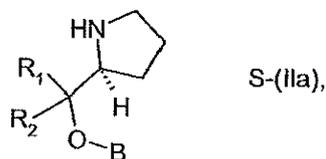
en la que B, G, R₁ y R₂ son como se definen bajo la fórmula I, con un compuesto de fórmula III



15 en la que A es como se define bajo la fórmula I, y R* es halógeno, hidroxilo o alcoxiC₁-C₆, preferiblemente cloro, en presencia de una base tal como trietilamina, base de Hunig, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina o quinolina, preferiblemente trietilamina, y en un disolvente tal como dietil-éter, TBME, THF, diclorometano, cloroformo, DMF o NMP, durante entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente de 12 a 24 horas, y entre temperaturas de 0°C y la de reflujo, preferiblemente 20 a 25°C. Cuando R* es hidroxilo, se puede utilizar un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI).

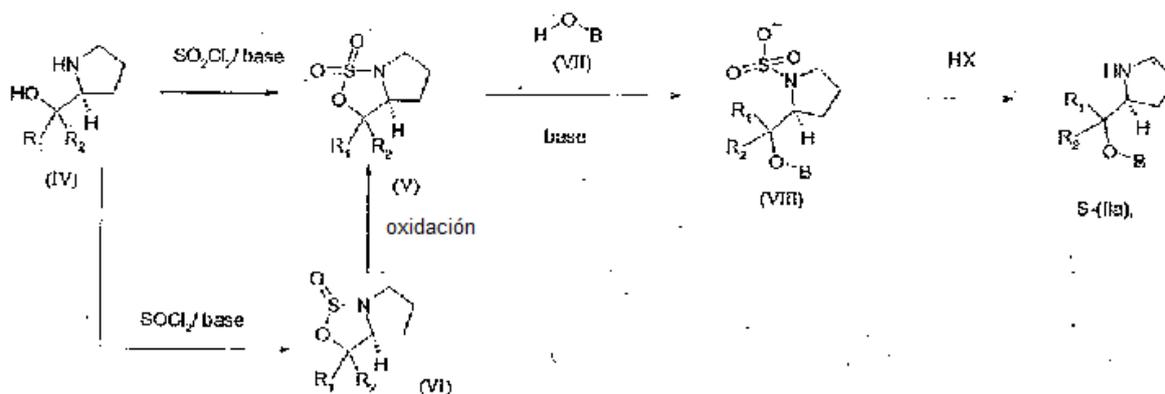
20 Compuestos intermedios de la fórmula II, en la que B, R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula I; se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción (esquemas 1 a 5) o en analogía a esos esquemas de reacción.

Compuestos intermedios quirales de la fórmula (S)-IIa



25 en la que B, R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar según se describe en los esquemas de reacción 1 y 2.

Esquema 1:

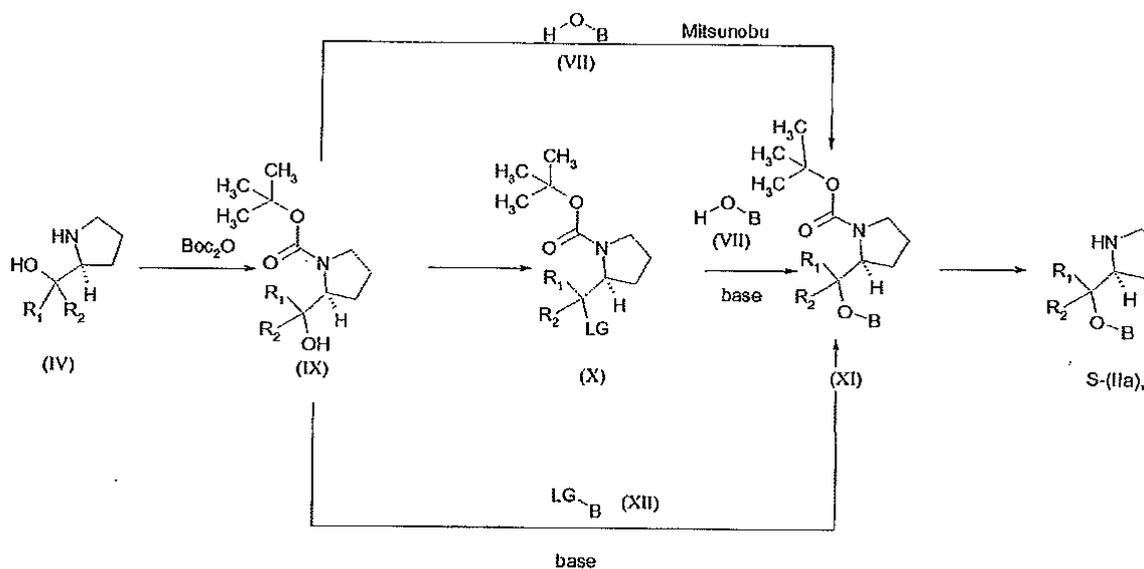


Sulfamidatos bi-cíclicos quirales de fórmula V, en la que R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar haciendo reaccionar un aminoalcohol de fórmula IV con cloruro de sulfurilo en presencia de una base. Bases adecuadas incluyen amina orgánica, p. ej., trietilamina o preferiblemente, piridina. Los reaccionantes se mezclan en un disolvente aprótico adecuado tal como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno o piridina, y se agita durante 5 a 60 minutos a o por debajo de -60°C . La mezcla de reacción se deja calentar gradualmente, con agitación, hasta que la reacción es completa, p. ej., a -40°C durante 1 a 3 horas, y luego a 0°C durante 30 a 60 minutos. Alternativamente, se pueden preparar un sulfamidatos bi-cíclicos quirales de fórmula VI haciendo reaccionar un aminoalcohol de fórmula IV con cloruro de tionilo. Esta reacción de ciclación se puede realizar en presencia de una base. Una base adecuada es piridina. Disolventes adecuados incluyen diclorometano y nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción está típicamente en el intervalo de -50°C a 20°C .

Sulfamidatos bi-cíclicos quirales de la fórmula V, en la que A, R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula Ib, se pueden preparar por oxidación de los sulfamidatos cíclicos de fórmula VI. Reactivos de oxidación adecuados son RuO_4 y $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en combinación con NaIO_4 . Disolventes adecuados incluyen mezclas de nitrilos y agua; como nitrilo se puede utilizar, por ejemplo, acetonitrilo o propionitrilo. La temperatura de reacción normalmente está en el intervalo de 0°C a 30°C .

Para una revisión de los métodos de preparación de sulfatos cíclicos y sulfamidatos, véase Lohray, B.B. en *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R., comp.; Academic Press: San Diego, 1997; Vol. 68, págs. 89-180; Posakony y J. J., *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 5164-5169. Los sulfamidatos cíclicos de fórmula V pueden entonces reaccionar con compuestos de fórmula VII, en la que B es como se define bajo la fórmula I, para formar compuestos de fórmula VIII. Esta apertura del anillo utilizando nucleófilos de oxígeno puede llevarse a cabo en presencia de una base. Bases adecuadas incluyen carbonatos, carbonato de cesio, carbonato de potasio, o hidruros de metales tales como hidruro de sodio e hidruro de litio. Disolventes adecuados incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, etc. El disolvente se evapora después, y la sal de ácido sulfámico restante de fórmula VIII se hidroliza con ácido acuoso para formar la amina de fórmula IIa, que se puede aislar como la amina libre o como una sal por adición de ácidos.

Esquema 2:

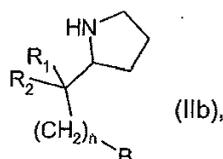


Aminoalcohol N-prottegido de fórmula IX, en la que R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula II, se puede preparar por métodos conocidos a partir de aminoalcohol de fórmula IV. Compuestos de fórmula XI, en la que B, R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula II, se pueden preparar directamente por la reacción - según se describe por Mitsunobu (O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1-28) - a partir del aminoalcohol N-prottegido de fórmulas IX y VII en presencia de 1- 2 equivalentes de trifenilfosfina y 1-2 equivalentes de azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. La reacción generalmente se realiza en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a un intervalo de temperaturas de 0°C a 20°C.

Compuestos de fórmula XI también se pueden preparar a partir del aminoalcohol N-prottegido de fórmula IX a través de compuestos de fórmula X, en la que R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula II, y LG representa un grupo lábil. Grupos lábiles típicos son cloruro, bromuro, yoduro, (metilsulfonyl)oxi o [(4-metilfenil)sulfonyl]oxi. Métodos estándares para la conversión de alcoholes en haluros se describen en: March, J. Advanced Organic Chemistry; J. Wiley & Sons: Nueva York, (1992); 4ª Ed, págs. 498-499. En una reacción de este tipo, el grupo lábil LG se desplaza en presencia de un aceptor de ácido, que puede ser una amina terciaria tal como trietilamina, un alcóxido tal como t-butóxido de potasio, un carbonato tal como carbonato de potasio, o hidruros de metales tal como hidruro de sodio e hidruro de litio. Los desplazamientos se pueden llevar a cabo en disolventes inertes apróticos polares tales como dimetilformamida o dimetilsulfóxido, disolventes de éter tales como tetrahidrofurano o dioxano. La temperatura de reacción está típicamente en el intervalo de 20°C a 150°C.

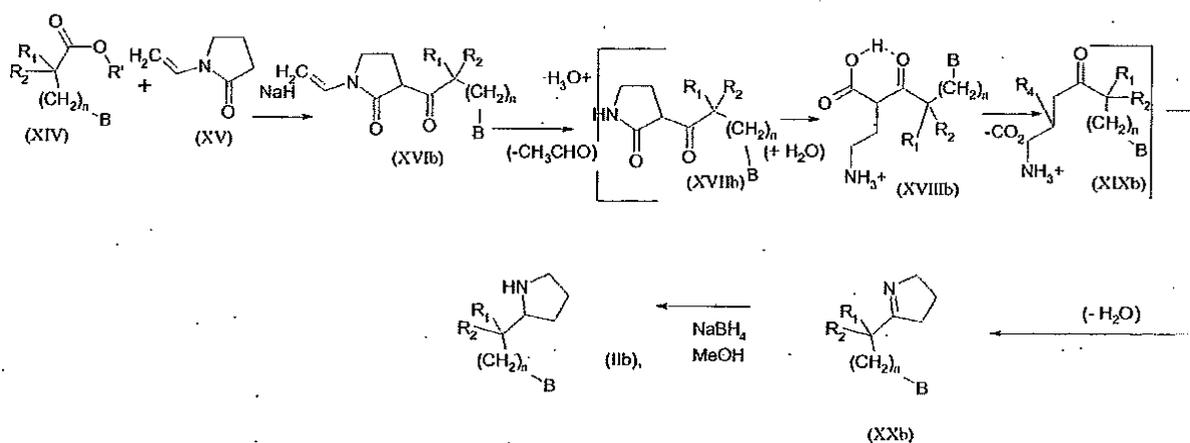
Alternativamente, compuestos de fórmula XI se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula IX y un compuesto de fórmula XII, utilizando las condiciones de desplazamiento descritas anteriormente para la transformación de compuestos de fórmula X en compuestos de fórmula XI. Esta reacción de sustitución nucleófila se puede utilizar preferiblemente en el caso de que el compuesto de fórmula XII sea un compuesto halógeno-aromático activado. En el caso de que el compuesto de fórmula XII sea un compuesto no activado, dicha reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones mediadas por catalizador de paladio o cobre.

Compuestos intermedios de fórmula IIb



en donde B, R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula I y n es 0, 1 ó 2; se pueden preparar según se describe en el esquema de reacción 3.

Esquema 3:



Compuestos intermedios de cetolactama de fórmula XVIb, en la que R₁, R₂ y B son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar haciendo reaccionar un éster de fórmula XIV con N-vinilpirrolidinona de fórmula XV en presencia de hidruros de metales tales como hidruro de sodio e hidruro de litio. La acilación se puede llevar a cabo en disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano o tolueno. La temperatura de reacción está típicamente en el intervalo de por debajo 20°C a la temperatura de reflujo. Derivados de pirrolina de fórmula XXb se pueden generar utilizando una modificación del procedimiento de Brandage y Lindblom (Acta Chem. Scand. B, 1976, 30, 93) mediante la hidrólisis mediada por ácidos, descarboxilación y ciclación de cetolactama de fórmula XVIb. La hidrólisis, descarboxilación y ciclación pueden llevarse a cabo mediante la adición lenta de cetolactama de fórmula XVIb a HCl

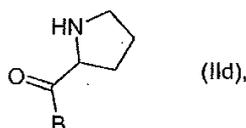
6N a reflujo. Las aminas de fórmula IIb se pueden preparar después por reacción de compuestos de fórmula XXb con un reactivo reductor tal como borohidruro de sodio y borohidruro de potasio. La reacción se puede realizar en disolventes próticos tales como los alcoholes metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol. La temperatura de reacción está típicamente en el intervalo de -5°C a 30°C.

5 Compuestos de fórmula XVIc se pueden preparar por alquilación de XVIb con un haluro de alquilo en presencia de hidruros de metales tales como hidruro de sodio e hidruro de litio.

La alquilación se puede llevar a cabo en disolventes apróticos, tales como tetrahidrofurano o tolueno. La temperatura de reacción está típicamente en el intervalo de -5°C a 40°C. Las aminas de fórmula IIc se pueden luego preparar en analogía utilizando la misma metodología descrita para la preparación de compuestos de fórmula XXb y IIb.

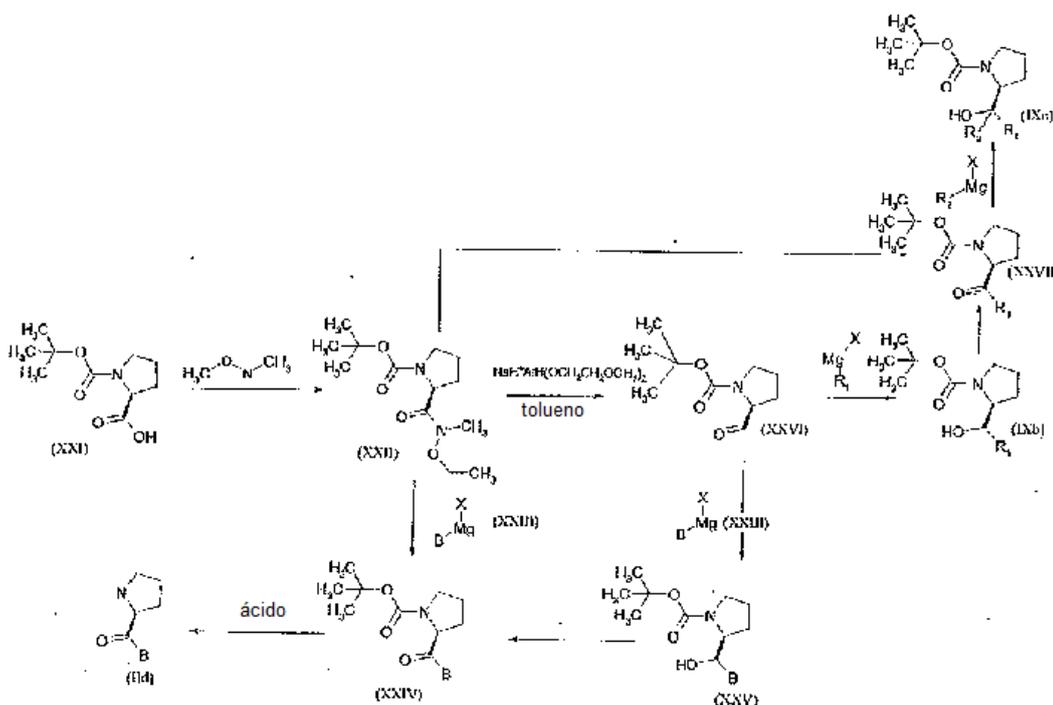
10

Compuestos intermedios de fórmula IId



en la que B es como se define bajo la fórmula I, se pueden preparar según se describe en el esquema de reacción 4.

15 Esquema 4:



Amida de Weinreb de la fórmula XXII se puede preparar haciendo reaccionar un aminoácido N-prottegido de fórmula XXI con N,O-dimetilhidroxilamina o una sal del mismo utilizando un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI).

20

Una reacción posterior de la amida de Weinreb de la fórmula XXII con un reactivo de Grignard de la fórmula XXIII, en donde B es como se define en la fórmula II, proporciona la cetona de fórmula XXIV, que se puede convertir en un compuesto de fórmula IId mediante desprotección del grupo Boc. El grupo Boc se puede separar convenientemente en presencia de un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético en diclorometano para producir las aminas de fórmula IIb.

25

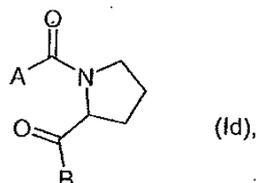
Los compuestos intermedios de cetona de fórmula XXIV se pueden preparar también por oxidación de un alcohol de fórmula XXV. Procesos de oxidación ventajosas pueden estar basados en agentes de oxidación de azufre (en la bibliografía se les alude, por ejemplo, como oxidación de Swern u oxidaciones análogas), agentes de oxidación basados en metales o en peróxido de hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos tales como Na₂WO₄

(véase, p. ej., R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1999, 72, 2287-2306). Compuestos de fórmula XXV se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula XXVI con un reactivo de Grignard de fórmula XXIII.

Aldehído de fórmula XXVI se puede preparar por la reducción del compuesto de fórmula XII utilizando Vitride (hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio) en tolueno a temperaturas entre -50°C y -10°C.

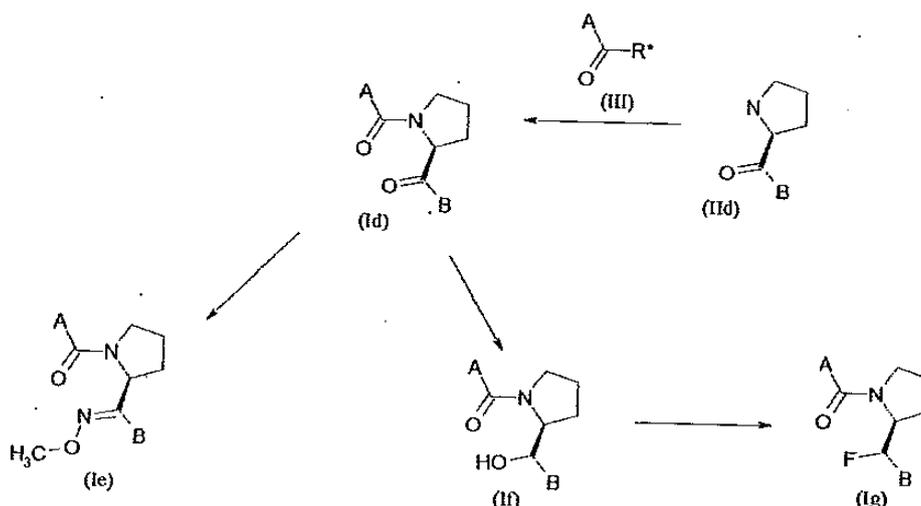
- 5 Además, los compuestos intermedios de fórmulas IXb y IXc también se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula XXII, utilizando la misma metodología arriba descrita.

Compuestos de fórmula Id



- 10 en la que A y B se definen bajo la fórmula I, pueden prepararse y convertirse adicionalmente en nuevos compuestos de fórmula Ie, If, Ig según se describe en el esquema de reacción 5, por métodos conocidos. Véanse los Ejemplos de preparación P5 a P7.

Esquema 5:



- 15 Los compuestos de las fórmulas IV, VII, XII, XIII, XV y XXI, en donde los sustituyentes son como se describe arriba, son conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con las referencias arriba mencionadas o de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

- 20 Los compuestos de las fórmulas III y IIIb, en donde los sustituyentes son como se describen arriba, son conocidos y están, en parte, disponibles en el comercio. Se pueden preparar de forma análoga a como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 00/09482, WO 02/38542, WO 04/018438, EP-0-589-301, WO 93/11117 y Arch. Pharm. Res. 2000, 23(4), 315-323.

- 25 Para la preparación de todos los compuestos adicionales de la fórmula I funcionalizados de acuerdo con las definiciones de A, B, G, R₁, R₂ y R₃, existe un gran número de métodos estándares adecuados conocidos tales como alquilación, halogenación, acilación, amidación, oximación, oxidación y reducción. La elección de los métodos de preparación que son adecuados depende de las propiedades (reactividad) de los sustituyentes en los compuestos intermedios.

- 30 Las reacciones para dar compuestos de la fórmula I se llevan a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Tales disolventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como dietil-éter, etilenglicoldimetil-éter, dietilenglicoldimetil-éter, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción son ventajosamente entre -20°C y +120°C. En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y, como regla, pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente. Para acortar el tiempo de reacción, o bien para iniciar la reacción, la mezcla puede calentarse brevemente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción también se pueden acortar añadiendo unas pocas gotas de base como

catalizador de la reacción. Bases adecuadas son, en particular, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, también se pueden utilizar como bases, bases inorgánicas tales como hidruros, p. ej., hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, p. ej., hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrógeno-carbonatos tales como hidrógeno-carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio. Las bases pueden utilizarse como tales o bien con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquilamonio.

Los compuestos de fórmula I pueden aislarse de la manera habitual por concentración y/o por evaporación el disolvente y purificando por recristalización o trituración del residuo sólido en disolventes en los que no son fácilmente solubles, tales como éteres, hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos clorados.

Los compuestos I y, cuando proceda, los tautómeros de los mismos, pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros que son posibles o en forma de una mezcla de estos, por ejemplo en forma de isómeros puros tales como antípodas y/o diastereoisómeros, o como mezclas de isómeros tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que se producen en la molécula y/o dependiendo de la configuración de dobles enlaces no aromático que se producen en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que son posibles, y debe entenderse en cada caso en este sentido en lo que antecede y en lo sucesivo, incluso cuando los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada uno de los casos.

Los compuestos I y, cuando proceda, los tautómeros de los mismos, si es apropiado, también se pueden obtener en forma de hidratos y/o incluir otros disolventes, por ejemplo los que pueden haber sido utilizados para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención tienen, para fines prácticos, un espectro de actividades muy ventajoso para la protección de plantas útiles contra enfermedades que son provocadas por microorganismos fitopatógenos tales como hongos, bacterias o virus.

La invención se refiere a un método de controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que un compuesto de fórmula I se aplica como ingrediente activo a las plantas, a partes de las mismas o al emplazamiento de las mismas. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se distinguen por una actividad excelente a bajas tasas de aplicación, siendo bien tolerados por las plantas y siendo seguros para el medio ambiente. Tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se utilizan para la protección de numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse para inhibir o destruir las enfermedades que se presentan en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, mientras que al mismo tiempo protegen también a las partes de las plantas que crecen más tarde, p. ej., a partir de microorganismos fitopatógenos.

También es posible utilizar compuestos de fórmula I como agentes de revestimiento para el tratamiento de material de propagación vegetal, en particular de semillas (frutos, tubérculos, granos) y esquejes de plantas (p. ej. arroz), para la protección contra infecciones fúngicas, así como contra hongos fitopatógenos presentes en el suelo.

Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden utilizar para controlar hongos en zonas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, incluyendo madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos o en la gestión de la higiene.

Los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, eficaces contra los hongos fitopatógenos de las siguientes clases: hongos imperfectos (p. ej., Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora y Alternaria) y Basidiomycetes (p. ej., Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Adicionalmente, también son eficaces contra las clases de Ascomycetes (p. ej., Venturia y Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula) y de las clases Oomicetes (p. ej., Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Se ha observado una actividad sobresaliente contra el mildiú pulverulento (Erysiphe spp.). Además, los nuevos compuestos de fórmula I son eficaces contra bacterias fitopatógenas y virus (p. ej., contra Xanthomonas spp, Pseudomonas spp, Erwinia amylovora así como contra el virus del mosaico del tabaco). Se ha observado una buena actividad contra la roya asiática de la soja (Phakopsora pachyrhizi).

Dentro del alcance de la invención, plantas útiles que deben protegerse comprenden típicamente las siguientes especies de plantas: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomos, drupas y frutas blandas (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras); plantas leguminosas (habas, lentejas, guisantes, soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasol, coco, plantas de aceite de ricino, habas de cacao, cacahuetes); plantas cucurbitáceas (calabazas, pepinos, melones); plantas fibrosas (algodón, lino, cáñamo, yute); cítricos (naranjas, limones, pomelos, mandarinas); verduras (espinaca, lechuga, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimentón); lauráceas (aguacate, canela, alcanfor) o plantas tales como

tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, plátanos y plantas de caucho natural, así como plantas ornamentales.

5 La expresión "plantas útiles" ha de entenderse como que incluye también plantas útiles que se han vuelto tolerantes a herbicidas tales como bromoxinilo o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfurona, prosulfurona y trifloxisulfurona, EPSPS inhibidores de (5-enol-pirovilshikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa) como resultado de métodos convencionales de cultivo o ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (canola). Ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

10 La expresión "plantas útiles" ha de entenderse como que incluye también plantas útiles que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tal como se conocen, por ejemplo, de bacterias productoras de toxina, especialmente las del género Bacillus.

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

20 La expresión "plantas útiles" ha de entenderse como que incluye también plantas útiles que han sido así transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRPs, véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225). Ejemplos de sustancias antipatógenas de este tipo y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, por los documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los métodos de producción de este tipo de plantas transgénicas son generalmente conocidos por la persona experta en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones arriba mencionadas.

25 El término "locus" de una planta útil, tal como se utiliza en esta memoria, pretende abarcar el lugar en el que están creciendo las plantas útiles, en donde se siembran los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles o en donde se colocarán los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles en el suelo. Un ejemplo para un locus de este tipo es un campo en el que están creciendo plantas de cultivo.

30 La expresión "material de propagación vegetal" se entiende que designa partes generativas de la planta tales como semillas, que pueden utilizarse para la multiplicación de esta última, y material vegetativo tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo patatas. Se pueden citar, por ejemplo, semillas (en sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También se pueden mencionar plantas germinadas y plantas jóvenes que han de ser trasplantadas después de la germinación o después del brote del suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferiblemente "material de propagación vegetal" se entiende que designa semillas.

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

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

45 Para este fin, compuestos de fórmula I y soportes inertes se formulan convenientemente de manera conocida en concentrados emulsionables, pastas revestibles, disoluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos espolvoreables, granulados, y también encapsulaciones, p. ej., en sustancias poliméricas. Al igual que con el tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, revestimiento o vertido, se eligen de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias que prevalecen. Las composiciones también pueden contener adyuvantes

adicionales tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o agentes de pegajosidad, así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

5 Soportes y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en la tecnología de formulación, p. ej., sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, agentes de pegajosidad, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Soportes de este tipo se describen, por ejemplo, en el documento WO 97/33890.

10 Los compuestos de fórmula I o composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un soporte inerte, se pueden aplicar al locus de la planta o planta a tratar, simultáneamente o en sucesión con compuestos adicionales. Estos compuestos adicionales pueden ser, p. ej., fertilizantes o donantes de micronutrientes u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con soportes, tensioactivos o adyuvantes que fomentan la aplicación adicionales, habitualmente empleados en la técnica de la formulación.

15 Un método preferido de aplicación de un compuesto de fórmula I, o una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un soporte inerte, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por el patógeno correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula I también pueden penetrar en la planta a través de las raíces por el suelo (acción sistémica) empapando el locus de la planta con una formulación líquida, o aplicando los compuestos en forma sólida al suelo, p. ej., en forma granular (aplicación al suelo). En los cultivos de arroz anegado este tipo de granulados puede aplicarse al campo de arroz anegado. Los compuestos de fórmula I también pueden aplicarse a semillas (revestimiento) por impregnación de las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida o revistiéndolos con una formulación sólida.

20 Una formulación, es decir, una composición que comprende el compuesto de fórmula I y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, se prepara de una manera conocida, típicamente mezclando íntimamente y/o triturando el compuesto con extensores, por ejemplo disolventes, soportes sólidos y, opcionalmente, compuestos tensioactivos (surfactantes).

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

30 Aunque se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final utilizará normalmente formulaciones diluidas.

35 Tasas de aplicación ventajosas son normalmente de 5 g a 2 kg de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), preferiblemente de 10 g a 1 kg de i.a./ha, lo más preferiblemente de 20 g a 600 g de i.a./ha. Cuando se utiliza como agente que humedece la semilla, las tasas de aplicación convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La tasa de aplicación para la acción deseada puede determinarse mediante experimentos. Depende, por ejemplo, del tipo de acción, de la fase de desarrollo de la planta útil y de la aplicación (lugar, tiempo, método de aplicación) y puede, a causa de estos parámetros, variar dentro de amplios límites.

40 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I también se pueden utilizar en métodos de protección de cultivos de plantas útiles contra el ataque por organismos fitopatógenos, así como el tratamiento de cultivos de plantas útiles infestadas por organismos fitopatógenos que comprende administrar una combinación de glifosato y al menos un compuesto de fórmula I a la planta o emplazamiento de la misma, en donde la planta es resistente o sensible al glifosato.

45 Dichos métodos pueden proporcionar de forma inesperada un control mejorado de las enfermedades en comparación con el uso de los compuestos de fórmula I en ausencia de glifosato. Dichos métodos pueden ser eficaces en potenciar el control de la enfermedad por compuestos de fórmula I. Mientras que la mezcla de glifosato y al menos un compuesto de fórmula I puede aumentar el espectro de la enfermedad controlada, al menos en parte, por el compuesto de fórmula I, un aumento de la actividad del compuesto de fórmula I sobre especies de enfermedades ya conocidas para ser controlado en cierta medida por el compuesto de fórmula I pueden también el efecto observado.

50 Dichos métodos son particularmente eficaces contra los organismos fitopatógenos del reino Hongos, filo *Basidiomycot*, clase *Uredinomycetes*, subclase *Urediniomycetidae* y el orden *Uredinales* (comúnmente conocidos como royas). Especies de royas que tienen un impacto particularmente grande en agricultura incluyen los de la familia *Phakopsoraceae*, particularmente las del género *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi*, a la que también se alude como la roya asiática de la soja, y los de la familia *Pucciniaceae*, particularmente las del género *Puccinia* tal como *Puccinia graminis*, también conocida como la roya del tallo o moho negro, que es una enfermedad problemática en cultivos de cereales, y *Puccinia recondita*, también conocida como roya parda.

Una realización de dicho método es un método de protección de cultivos de plantas útiles contra el ataque por un organismo fitopatógeno y/o el tratamiento de cultivos de plantas útiles infestadas por un organismo fitopatógeno, comprendiendo dicho método aplicar al mismo tiempo glifosato, incluyendo sales o ésteres del mismo, y al menos un compuesto de fórmula I, que tiene actividad contra el organismo fitopatógeno a al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en la planta, una parte de la planta y el locus de la planta.

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéutica del mismo, se ha descrito anteriormente también pueden tener un espectro ventajoso de actividad para el tratamiento y/o prevención de la infección microbiana en un animal. "Animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, preferiblemente mamífero, más preferiblemente ser humano. "Tratamiento" se refiere al uso en un animal que tiene la infección microbiana con el fin de reducir o ralentizar o detener el aumento o la propagación de la infección, o para reducir la infección o para curar la infección. "Prevención" significa el uso en un animal que no tiene signos aparentes de infección microbiana para prevenir cualquier infección futura, o para reducir o retardar el aumento o la propagación de cualquier infección futura.

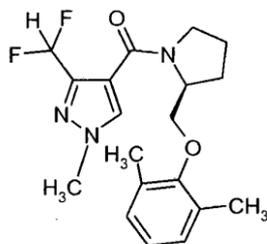
De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana en un animal. También se proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso como un agente farmacéutico. También se proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. De acuerdo con la presente invención, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede utilizar para el tratamiento y/o la prevención de una infección microbiana en un animal. Esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para administración oral tal como comprimidos, pastillas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos dispersables, jarabes y elixires. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la aplicación tópica tal como un aerosol, una crema o loción. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo inyección. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en forma inhalable tal como un spray de aerosol.

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

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

Ejemplos de preparación:

Ejemplo P1: Preparación de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-2-(2,6-dimetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (compuesto 1.225):

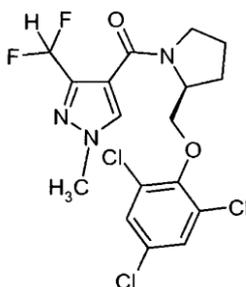


Una mezcla de (3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)- metanona (2,0 g; 7,7 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P8, trifenilfosfina (2,1 g; 8,0 mmol) y 2,6-dimetilfenol (0,94 g; 7,7 mmol) en THF seco (30 ml) se enfrió en un baño de hielo. Azocarboxilato de diisopropilo (1,60 g; 8,0 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió gota a gota, con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la separación del disolvente en vacío, el residuo (6,81 g) se purificó por cromatografía de resolución instantánea utilizando gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:8). 1,31 g (46,8% de la teoría) de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-2-(2,6-

dimetil-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (compuesto 1.225) se obtuvo en forma de un sólido blanco, p. f. 137-140°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,92-1,99 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,22 (s, 6H, 2xCH₃), 2,38- 2,46 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 1H), 3,96 (s, 3H, NCH₃), 4,09-4,12 (m, 1H), 4,59- 4,62 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 3H, Ar-H, t, 1H, CHF₂), 7,60 (s, 1 H). MS [M+H]⁺ 364. [α]_D²⁰ = - 68,3 (c 5,75, CHCl₃).

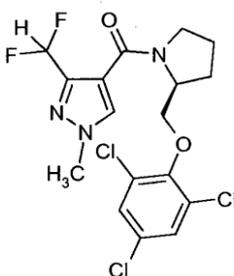
Ejemplo P2a: Preparación de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (compuesto 1.006):



A una temperatura de 0°C, una disolución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,243 g; 1,24 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de hidrocloruro de (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)pirrolidina (0,35 g; 1,24 mmol), que se preparó según se describe en el Ejemplo P12, y trietilamina (0,35 ml; 2,48 mmol) en diclorometano (10 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1M (10 ml), HCl 2M (10 ml) y NaCl saturado (50 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la separación del disolvente, el residuo (0,45 g en forma de un aceite) se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:8). Se obtuvieron 0,27 g (50% del teórico) de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona en forma de un aceite que solidificó después de reposar.

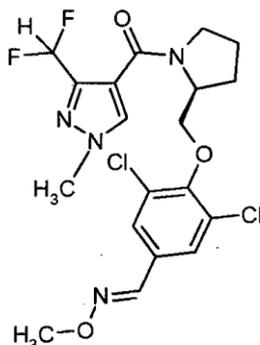
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,92-1,99 (m, 1H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 1H), 3,64- 3,69 (m, 2H), 3,96 (s, 3H, NCH₃), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 6,96- 7,24 (t, 1H, CHF₂), 7,28 (s, 2H, Ar-H), 7,60 (s, 1H). MS [M+H]⁺ 338/340/342. [α]_D²⁴ = - 54,2 (c 5,0, CHCl₃).

Ejemplo P2b: Preparación de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (compuesto 1.006):



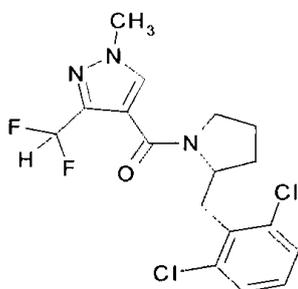
A temperatura ambiente, hidruro de sodio al 55% en aceite (62 mg, 1,4 mmol) se añadió a lo largo de 5 minutos a una disolución de 2,4,6-triclorofenol (0,28 g, 1,4 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió una disolución de ((S)-2-clorometil-pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (0,43 g, 1,55 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P9, en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante otras 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1N (40 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaCl saturado (50 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (0,68 g en forma de un aceite) se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:8) para dar 30 mg (4,0% de la teoría) de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[(S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo P3: Preparación de 3,5-dicloro-4-[(S)-1-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-2-ilmetoxil]-benzaldehído O-metil-oxima (compuesto 1.021):



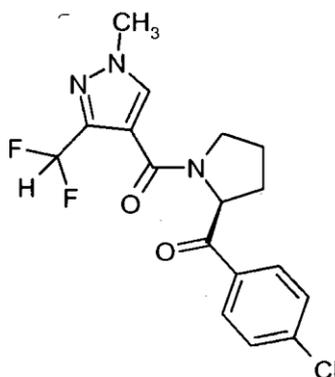
A una temperatura de 0°C, una disolución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,103 g; 0,53 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 3,5-dicloro-4-[(S)-1-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-2-ilmetoxil]-benzaldehído O-metil-oxima (0,16 g; 0,53 mmol), que se preparó en analogía a como se describe, por ejemplo, en P12, y trietilamina (146 µl; 1,05 mmol) en diclorometano (7 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 2M (10 ml), NaOH 1M (10 ml) y NaCl saturado (30 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la separación del disolvente, el residuo (0,20 g en forma de un aceite) se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 0,14 g (57% del teórico) de 3,5-dicloro-4-[(S)-1-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-2-ilmetoxil]-benzaldehído O-metil-oxima en forma de un aceite. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,95 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,96 (s, 3H, NCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,22-4,24 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 7,01-7,28 (t, 1H, CHF₂), 7,50 (s, 2H, Ar-H), 7,61 (s, 1H), 7,89 (s, 1H). MS [M+H]⁺ 361/363/365.

Ejemplo P4: Preparación de [2-(2,6-dicloro-bencil)-pirrolidin-1-il]-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (compuesto 1.110):



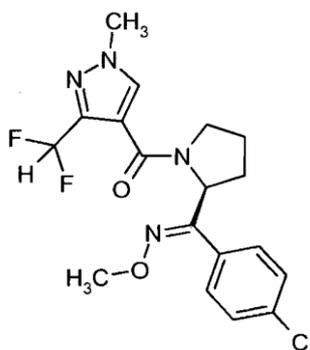
A una temperatura de 0°C, una disolución de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,97 g; 5,0 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de 2-(2,6-dicloro-bencil)-pirrolidina (1,20 g; 5,0 mmol), que se preparó según se describe en el Ejemplo P17, y trietilamina (1,5 g; 15,0 mmol) en diclorometano (15 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2M (20 ml), HCl 2M (20 ml) y NaCl saturado (20 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la separación del disolvente, el residuo (1,9 g de aceite) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:7). Se obtuvieron 1,53 g (78,8% de la teoría) de [2-(2,6-dicloro-bencil)-pirrolidin-1-il]-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona en forma de un aceite. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,74-2,29 (m, 4H), 2,94-3,80 (m, 4H), 3,85 + 3,97 (s, 3H, NCH₃), 4,5 + 4,95 (2m, 1H), 6.60-7,77 (m, 5H, CHF₂ + Ar-H). MS [M+H]⁺ 388/390/392.

Ejemplo P5: Preparación de (4-cloro-fenil)-[(S)-1-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metanona (compuesto 1.259):



5 A una temperatura de 0°C, una disolución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (1,94 g; 10,0 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de hidrocloreuro de (4-cloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metanona (2,46 g; 10,0 mmol), que se preparó según se describe en el Ejemplo P16, y trietilamina (3,0 g; 30,0 mmol) en diclorometano (25 ml). Se añadió diclorometano (40 ml) a la mezcla. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1M (20 ml), HCl 1M (20 ml) y NaCl saturado (20 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la separación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:19). Se obtuvieron 3,58 g (97,3% del teórico) de (4-cloro-fenil)-[(S)-1-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metanona en forma de un aceite. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,91-1,98 (m, 1H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,97 (s, 3H, NCH₃), 5,61-5,65 (m, 1H), 6,99-7,28 (t, 1H, CHF₂), 7,45-7,47 (d, 2H, Ar-H), 7,73 (s, 1H), 7,96-7,98 (d, 2H, Ar-H). MS [M+H]⁺ 368/370.

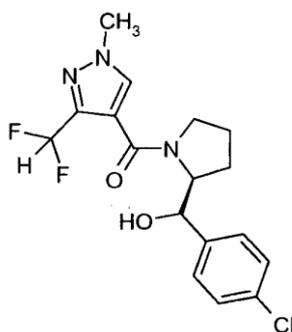
Ejemplo P6: Preparación de ((S)-2-[(4-cloro-fenil)-[(E)-metoxiimino]-metil]-pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (compuesto 1.281):



15 A una disolución de (4-cloro-fenil)-[(S)-1-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metanona (370 mg; 1,0 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P5, en metanol (5 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (126 mg; 1,5 mmol) y piridina (113 μl; 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas y se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se lavó con HCl 1N (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó en vacío para dar un aceite 0,390 g. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1: 9). Se obtuvieron 245 mg (61,7% del teórico) de ((S)-2-[(4-cloro-fenil)-[(E)-metoxiimino]-metil]-pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona en forma de un aceite.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,68-1,73 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 2H), 3,63- 3,71 (m, 2H), 3,97 (s, 3H, NCH₃), 4,03 (s, 3H, OCH₃), 4,48-4,59 (2m, 1H), 6.13-6,28 (d, 1H), 6,96-7,23 (t, 1H, CHF₂), 7,36 (dxd, 4H, Ar-H), 7,68 (s, 1H). MS [M+H]⁺ 397/399.

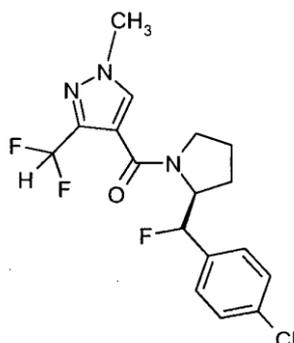
Ejemplo P7: Preparación de ((S)-2-[(4-clorofenil)-hidroxi-metil]-pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (compuesto 1.237):



A una disolución de (4-cloro-fenil)-[(S)-1-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-pirrolidin-2-il]-metanona (370 mg; 1,0 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P5, en metanol (5 ml) se añadió en porciones borohidruro de sodio a 0°C (35 mg; 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas y se añadió HCl 1N hasta que se alcanzó un pH de 7. El disolvente se separó a presión y la mezcla restante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó en vacío para dar 0,31 g (83,3% del teórico) de ((S)-2-[(4-clorofenil)-hidroxi-metil]pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,51-1,58 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 2H), 3,49- 3,55 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,97 (s, 3H, NCH₃), 4,53-4,69 (q, 1H), 4,62-4,69 (d, 1H), 5,82 (s_{ancho}, 1H), 6,96-7,23 (t, 1H, CHF₂), 7,33 (dxd, 4H, Ar-H), 7,64 (s, 1H). MS [M+H]⁺ 370/372.

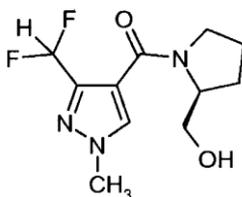
Ejemplo P8: Preparación de ((S)-2-[(4-clorofenil)-fluoro-metil]-pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (compuesto 1.215):



A una disolución de ((S)-2-[(4-clorofenil)-hidroxi-metil]-pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona (370 mg; 1,0 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P7, en diclorometano (4 ml) a 0°C se añadió gota a gota DAST (0,15 ml; 1,1 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), NaHCO₃ sat. (20 ml), agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó en vacío para dar 0,290 g de un aceite pardo. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:19). Se obtuvieron 45 mg (12,1% del teórico) de ((S)-2-[(4-clorofenil)-fluorometil]-pirrolidin-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,68-1,73 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,98- 2,13 (m, 2H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,97 (s, 3H, NCH₃), 4,48-4,59 (2m, 1H), 6,13-6,28 (d, 1H), 6,96-7,23 (t, 1H, CHF₂), 7,36 (dxd, 4H, Ar-H), 7,68 (s, 1H). MS [M+H]⁺ 372/374.

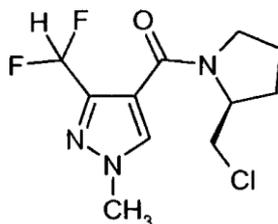
Ejemplo P8: Preparación de (3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona:



A una temperatura de 0°C, una disolución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (1,9 g, 10,0 mol) en diclorometano (40 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de (S)-pirrolidina-2-il-metanol (1,0 g, 10,0 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20,0 mmol) en 60 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se dejó reposar durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1M (30 ml) y HCl 2M (30 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la separación del disolvente, el residuo (1,76 g en forma de un aceite) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 9:1). Se obtuvieron 1,28 g (49% del teórico) de (3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-il)-metanona en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,64-1,74 (m, 1H), 1,82-2,04 (m, 2H), 2,01-2,18 (m, 1H), 3,51- 3,57 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,96 (s, 3H, NCH₃), 4,37-4,38 (d, 1H), 4,54- 4,56 (d, 1H), 6,92 -7,20 (t, 1H, CHF₂), 7,61 (s, 2H, Ar-H). MS [M+H]⁺ 260. [α]_D²³ = - 69,3 (c 5,8, CHCl₃).

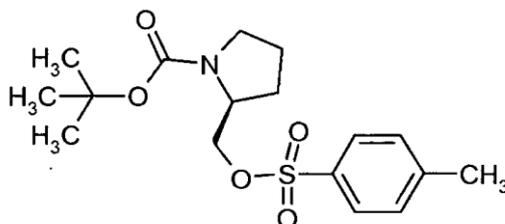
Ejemplo P9: Preparación de ((S)-2-clorometil-pirrolidina-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona:



A 0°C, cloruro de p-toluenosulfonilo (0,92 g, 4,8 mol) se añadió en porciones a una disolución agitada de (3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-il)-metanona (1,0 g, 3,9 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P8, y piridina (2,35 ml, 29,3 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego se dejó reposar durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió diclorometano (40 ml). La disolución se lavó con agua (4 x 50 ml) y NaCl saturado (50 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (0,88 g en forma de un aceite) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:7) para proporcionar 0,58 g (36,0% del teórico) de ((S)-2-clorometil-pirrolidina-1-il)-(3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanona en forma de un aceite incoloro.

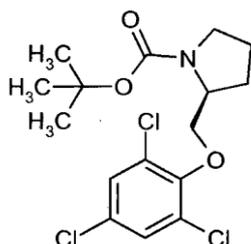
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,88-1,93 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 3H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,63- 3,68 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 6,95-7,22 (t, 1H, CHF₂), 7,60 (s, 1H). MS [M+H]⁺ 278/80. [α]_D²³ = - 104,41 (c 5,21, CHCl₃).

Ejemplo P10: Preparación de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-pirrolidina-1-carboxílico:



A una temperatura de 0°C, cloruro de p-toluenosulfonilo (6,0 g, 30,4 mol) se añadió en porciones a una disolución agitada de éster terc.-butílico del ácido (S)-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (4,9 g, 24,3 mmol) y piridina (14,6 ml, 181 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego se dejó reposar durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió diclorometano (50 ml). La disolución se lavó con agua (4 x 50 ml) y NaCl saturado (50 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (9,83 g en forma de un aceite) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1) para proporcionar 8,07 g (83,4% del teórico) de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,29 y 1,35 (s, 9H), 1,72 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,78 (d, 2H). MS [M+H]⁺ 256. [α]_D²³ = - 39,1 (c 5,98, CHCl₃).

Ejemplo P11: Preparación de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-carboxílico:



5 A una temperatura de 0°C hidruro de sodio al 55% en aceite (0,12 g, 2,8 mmol) se añadió a lo largo de 10 minutos a una disolución de 2,4,6-triclorofenol (0,55 g, 2,8 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos y luego se añadió una disolución de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 2,8 mmol), que se preparó según se describe en el Ejemplo P10, en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 80°C y se agitó durante otras 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1N (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaCl saturado (50 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (0,81 g en forma de un aceite amarillo) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar 0,32 g (29,9% del teórico) de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 y 1,52 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 4,13 (m, 3H), 7,30 (s, 2H, Ar-H). MS [M+H]⁺ 380/382/384. [α]_D²³ = - 31,6 (c 4,13, CHCl₃).

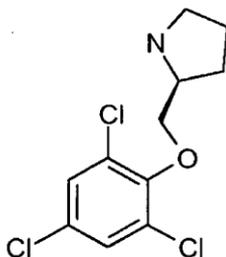
15 **Ejemplo P12:** Preparación de hidrocloreto de (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidina:



20 Éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidina-1-carboxílico (280 mg, 0,73 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P11, se agitó a temperatura ambiente en HCl 4N en dioxano (2 ml) durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se agitó con éter (5 ml). Los cristales blancos se separan por filtración, se lavaron con éter (5 ml) y se secaron a 30°C en el horno de vacío. Se obtuvieron 70 mg (34% del teórico) de hidrocloreto de (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidina en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,80 (m, 1 H), 1,96 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,75 (s, 2H). MS [M+H]⁺ 280/282/284.

Ejemplo P13: Preparación de (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidina:



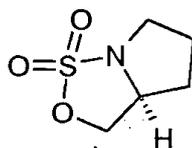
25 Hidruro de sodio al 55% en aceite (1,4 g; 29,8 mmol) se añadió en porciones a lo largo de 10 minutos a una disolución agitada de 2,4,6-triclorofenol (5,89 g; 29,8 mmol) en dimetilformamida seca (90 ml) a una temperatura de 10°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de (S)-tetrahydro-pirrololo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-1,1-dióxido (5,0 g; 30,6 mmol), que se preparó según se describe en el Ejemplo P14, en dimetilformamida (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se vertió sobre HCl 1M (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las

30

capas de acetato de etilo reunidas se lavaron con agua (2 x 100 ml), NaCl saturado (100 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de la separación del disolvente, el residuo (11,1 g de aceite) se disolvió en dioxano (150 ml) y se trató con ácido sulfúrico (2,9 ml) y agua (2,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en una NaHCO₃ sat. (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaCl saturado (100 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (7,16 g en forma de un aceite de color naranja) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 9:1) para dar 3,53 g (42,0% de la teoría) de (S)-2-(2,4,6-tricloro-fenoximetil)-pirrolidina en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,79-1,87 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 1H), 3,21- 3,26 (m, 1H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,75 (mancho, 1H, NH) 7,28 (s, 2H, Ar-H). MS [M+H]⁺ 280/282/284. [α]_D²⁴ = - 20,4 (c 4,5, CHCl₃).

Ejemplo P14: Preparación de (S)-tetrahidro-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol 1,1-dióxido:

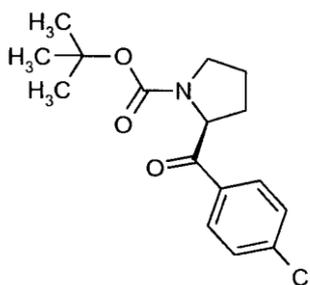


A una disolución de (S)-pirrolidin-2-il-metanol (25,0 g, 0,247 mol) en diclorometano (165 ml) se añadió piridina (41 ml, 0,508 mol). La disolución se agitó mientras se enfriaba en un baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura de la mezcla estaba por debajo de -68°C. Se añadió cloruro de sulfurilo (20 ml, 0,247 mol) a lo largo de 45 minutos mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de -60°C. La temperatura de reacción se dejó calentar a -40°C y se mantuvo durante dos horas al tiempo que precipitaba hidrocloreto de piridina. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 50 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (300 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavan con HCl 1N (100 ml), agua (100 ml) y NaCl saturado (100 ml) y después se secan sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (32,4 g en forma de una resina de color naranja) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 6:4) para proporcionar 29,3 g (72,7% del teórico) de (S)-tetrahidro-pirrolo[1 2- c][1,2,3]oxatiazol 1,1-dióxido en forma de un sólido blanco, p. f. 46-50°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,78-1,87 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 1H), 3,23- 3,30 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,54-4,59 (m, 1H). MS [M+H]⁺ 164.

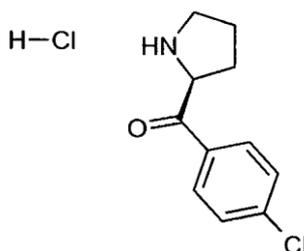
[α]_D²³ = + 42,0 (c 5,34, CHCl₃).

Ejemplo P15: Preparación de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(4-cloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico:



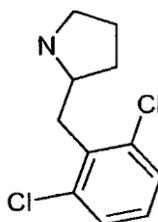
A 0°C 4-bromuro de clorofenilmagnesio 0,9 molar en THF/tolueno (66,7 ml, 60 mmol) se añadió a lo largo de 15 minutos a una disolución de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(metoxi-metil-carbamoi)-pirrolidina-1-carboxílico CAS 115186-37-3 (5,16 g, 20 mmol) en THF seco (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1N/hielo (150 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml), NaCl saturado (50 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (7,5 g en forma de un aceite amarillo) se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice 150 g, (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar 4,3 g (69,4% del teórico) de éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(4-cloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco, p. f. 117-122°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (m, 9H), 1,86-1,98 (m, 3H), 2,23-2,37 (m, 1H), 3,45-3,69 (m, 2H), 5,13-5,37 (m, 1H), 7,46 (d, 2H, Ar-H), 7,91 (d, 2H, Ar-H). MS [M+H]⁺ 380/382/384.

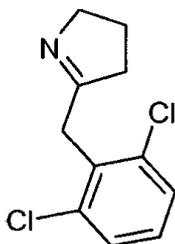
Ejemplo P16: Preparación de hidrocloruro de (4-cloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metanona:

5 A 0°C éster terc.-butílico del ácido (S)-2-(4-cloro-benzoil)-pirrolidina-1-carboxílico (4,2 g, 13,5 mmol), que se preparó según se describe en el Ejemplo P15, se añadió en una porción a HCl 4M en dioxano (10 ml, 40 mmol), al tiempo que se agitaba durante dos horas. Después de la separación del disolvente, el residuo se separó por filtración y se lavó con éter (10 ml) y se secó, para proporcionar 2,58 g (77,3% del teórico) de hidrocloruro de (4-cloro-fenil)-(S)-pirrolidin-2-il-metanona en forma de un sólido blanco, p. f. 176-179°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,78-1,91 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,47-2,52 (m, 1H), 3,24- 3,27 (m, 2H), 5,32-5,39 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, Ar-H), 8,11 (d, 2H, Ar-H).

Ejemplo P17: Preparación de 2-(2,6-dicloro-bencil)-pirrolidina:

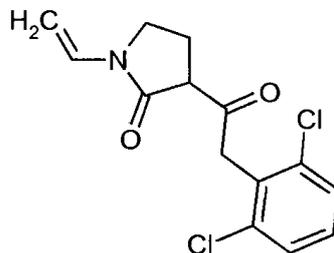
10 A una disolución de 5-(4-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (1,14 g; 5,0 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P18, en metanol (20 ml) a 0°C se añadió en porciones borohidruro de sodio (0,38 g; 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y se añadió hielo-agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml), se lavó con NaOH 1M y después se secó sobre Na₂SO₄. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 1,15 g (100% del teórico) de 2-(2,6-dicloro-bencil)-pirrolidina en forma de un líquido. MS [M+H]⁺ 230/232/234.

Ejemplo P18: Preparación de 5-(2,6-dicloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirrol:

20 A una mezcla de agua (45 ml) y HCl conc. (45 ml) a temperatura de reflujo se añadió gota a gota durante 15 minutos una disolución de 3-[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetil]-1-vinil-pirrolidin-2-ona (2,98 g; 10 mmol), que se preparó según se describe en el ejemplo P19, en THF (25 ml). La disolución se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró a través de gel de sílice (5 g). Después de separar el disolvente, se obtuvieron 2,60 g (> 100% del teórico) de 5-(2,6-dicloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirrol en forma de un líquido pardo.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,85-1,89 (m, 2H), 2,48-2,53 (t, 2H), 3,55 + 3,73 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 7,10-7,17 (dxd, 1H, Ar-H), 7,28-7,31 (d, 2H, Ar-H).

MS [M+H]⁺ 228/230/232.

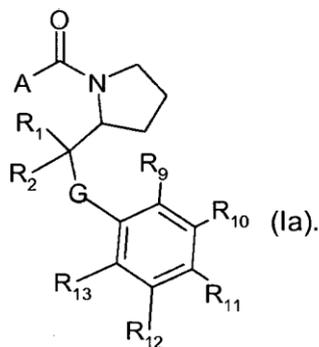
Ejemplo P19: Preparación de 3-[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetil]-1-vinil-pirrolidin-2-ona:

Una mezcla de N-vinilpirrolidona (2,78 g; 25 mmol) y éster etílico del ácido (2,6-dicloro-fenil)- acético (6,41 g; 27,5 mmol) en THF (4 ml) se vertió lentamente a una suspensión de NaH al 60% (3,0 g; 70 mmol) en THF (14 ml) al tiempo que se agitaba a 50°C durante 30' bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a 62°C durante otras 1,5 horas.

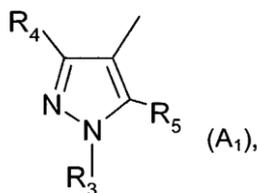
La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en un cloruro de amonio sat. (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó en vacío para dar 7,0 g de un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 4,3 g (57,7% del teórico) de 3-[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetil]-1-vinil-pirrolidin-2-ona en forma de un sólido blanco, p. f. 101-108°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,15-2,24 (m, 1H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 2H), 3,85- 3,89 (m, 1H), 4,25-4,30 (d, 1H), 4,45-4,54 (m, 2H), 4,74-4,78 (d, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,14- 7,18 (dxd, 1H, Ar-H), 7,31-7,34 (d, 2H, Ar-H). MS [M+H]⁺ 298/300/302.

Tabla 1: Compuestos de fórmula Ia:



en la que A es el grupo A₁



en donde R₃ es metilo, R₄ es difluorometilo y R₅ es hidrógeno.

"Me" es metilo, "Et" es etilo, "n-Pr" es n-propilo, "i-Pr" es isopropilo, "c-Pr" es ciclopropilo, "c-Bu" es ciclobutilo, "n-Bu" es n-butilo, "i-Bu" es isobutilo, t-Bu" es butilo terciario y "n-Hex" es n-hexilo.

Tabla 1:

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.001	H	H	O	Cl	H	H	H	H
1.002	H	H	O	H	H	Cl	H	H
1.003	H	H	O	Cl	H	Cl	H	H
1.004	H	H	O	Cl	H	H	H	Cl
1.005	H	H	O	Cl	Cl	H	H	Cl
1.006	H	H	O	Cl	H	Cl	H	Cl
1.007	H	H	O	Cl	H	Br	H	Cl
1.008	H	H	O	Cl	H	I	H	Cl
1.009	H	H	O	Cl	H	CHF ₂	H	Cl
1.010	H	H	O	Cl	H	CF ₃	H	Cl
1.011	H	H	O	Cl	H	Me	H	Cl
1.012	H	H	O	Cl	H	Et	H	Cl
1.013	H	H	O	Cl	H	n-Pr	H	Cl
1.014	H	H	O	Cl	H	i-Pr	H	Cl
1.015	H	H	O	Cl	H	c-Pr	H	Cl
1.016	H	H	O	Cl	H	n-Bu	H	Cl

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₀	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.017	H	H	O	Cl	H	i-Bu	H	Cl
1.018	H	H	O	Cl	H	o-Bu	H	Cl
1.019	H	H	O	Cl	H	l-Bu	H	Cl
1.020	H	H	O	Cl	H	n-Hex	H	Cl
1.021	H	H	O	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.022	H	H	O	Cl	H	CH-NOEt	H	Cl
1.023	H	H	O	Cl	H	CH-NO-n-Pr	H	Cl
1.024	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.025	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.026	H	H	O	Cl	H	H	H	Me
1.027	H	H	O	Cl	H	Cl	H	Me
1.028	H	H	O	Cl	H	Br	H	Me
1.029	H	H	O	Cl	H	I	H	Me
1.030	H	H	O	Cl	H	CHF ₂	H	Me
1.031	H	H	O	Cl	H	CF ₃	H	Me
1.032	H	H	O	Cl	H	Me	H	Me
1.033	H	H	O	Cl	H	Et	H	Me
1.034	H	H	O	Cl	H	n-Pr	H	Me
1.035	H	H	O	Cl	H	l-Pr	H	Me
1.036	H	H	O	Cl	H	o-Pr	H	Me
1.037	H	H	O	Cl	H	n-Bu	H	Me
1.038	H	H	O	Cl	H	i-Bu	H	Me
1.039	H	H	O	Cl	H	c-Bu	H	Me
1.040	H	H	O	Cl	H	l-Bu	H	Me
1.041	H	H	O	Cl	H	n-Hex	H	Me

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.042	H	H	O	Cl	H	CH=NOMe	H	Me
1.043	H	H	O	Cl	H	CH=NOEt	H	Me
1.044	H	H	O	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	Me
1.045	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.046	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.047	H	H	O	Br	H	H	H	Br
1.048	H	H	O	Br	H	Cl	H	Br
1.049	H	H	O	Br	H	Br	H	Br
1.050	H	H	O	Br	H	I	H	Br
1.051	H	H	O	Br	H	CHF ₂	H	Br
1.052	H	H	O	Br	H	CF ₃	H	Br
1.053	H	H	O	Br	H	Me	H	Br
1.054	H	H	O	Br	H	Et	H	Br
1.055	H	H	O	Br	H	n-Pr	H	Br
1.056	H	H	O	Br	H	i-Pr	H	Br
1.057	H	H	O	Br	H	c-Pr	H	Br
1.058	H	H	O	Br	H	n-Bu	H	Br
1.059	H	H	O	Br	H	i-Bu	H	Br
1.060	H	H	O	Br	H	c-Bu	H	Br
1.061	H	H	O	Br	H	t-Bu	H	Br
1.062	H	H	O	Br	H	n-Hex	H	Br
1.063	H	H	O	Br	H	CH=NOMe	H	Br
1.064	H	H	O	Br	H	CH=NOEt	H	Br
1.065	H	H	O	Br	H	CH=NO-n-Pr	H	Br
1.066	H	H	O	Br	H	C(Me)=NOMe	H	Br

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.067	H	H	O	Br	H	C(Me)=NOEt	H	Br
1.068	H	H	O	Me	H	H	H	Me
1.069	H	H	O	Me	H	Cl	H	Me
1.070	H	H	O	Me	H	Br	H	Me
1.071	H	H	O	Me	H	I	H	Me
1.072	H	H	O	Me	H	CHF ₂	H	Me
1.073	H	H	O	Me	H	CF ₃	H	Me
1.074	H	H	O	Me	H	Me	H	Me
1.075	H	H	O	Me	H	Et	H	Me
1.076	H	H	O	Me	H	n-Pr	H	Me
1.077	H	H	O	Me	H	i-Pr	H	Me
1.078	H	H	O	Me	H	c-Pr	H	Me
1.079	H	H	O	Me	H	n-Bu	H	Me
1.080	H	H	O	Me	H	i-Bu	H	Me
1.081	H	H	O	Me	H	c-Bu	H	Me
1.082	H	H	O	Me	H	t-Bu	H	Me
1.083	H	H	O	Me	H	n-Hex	H	Me
1.084	H	H	O	Me	H	CH=NOMe	H	Me
1.085	H	H	O	Me	H	CH=NOEt	H	Me
1.086	H	H	O	Me	H	CH=NO-n-Pr	H	Me
1.087	H	H	O	Me	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.088	H	H	O	Me	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.089	H	H	O	Cl	H	H	H	H
1.090	H	H	O	Cl	H	Cl	H	H
1.091	H	H	O	Cl	H	Br	H	H

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.092	H	H	O	Cl	H	I	H	H
1.093	H	H	O	Cl	H	CHF ₂	H	H
1.094	H	H	O	Cl	H	CF ₃	H	H
1.095	H	H	O	Cl	H	Me	H	H
1.096	H	H	O	Cl	H	Et	H	H
1.097	H	H	O	Cl	H	n-Pr	H	H
1.098	H	H	O	Cl	H	i-Pr	H	H
1.099	H	H	O	Cl	H	c-Pr	H	H
1.100	H	H	O	Cl	H	n-Bu	H	H
1.101	H	H	O	Cl	H	i-Bu	H	H
1.102	H	H	O	Cl	H	c-Bu	H	H
1.103	H	H	O	Cl	H	t-Bu	H	H
1.104	H	H	O	Cl	H	n-Hex	H	H
1.105	H	H	O	Cl	H	CH=NOMe	H	H
1.106	H	H	O	Cl	H	CH=NOEt	H	H
1.107	H	H	O	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	H
1.108	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	H
1.109	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	H
1.110	H	H	enlace	Cl	H	H	H	Cl
1.111	H	H	enlace	Cl	H	Cl	H	Cl
1.112	H	H	enlace	Cl	H	Br	H	Cl
1.113	H	H	enlace	Cl	H	I	H	Cl
1.114	H	H	enlace	Cl	H	CHF ₂	H	Cl
1.115	H	H	enlace	Cl	H	CF ₃	H	Cl
1.116	H	H	enlace	Cl	H	Me	H	Cl

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.117	H	H	enlace	Cl	H	Et	H	Cl
1.118	H	H	enlace	Cl	H	n-Pr	H	Cl
1.119	H	H	enlace	Cl	H	i-Pr	H	Cl
1.120	H	H	enlace	Cl	H	o-Pr	H	Cl
1.121	H	H	enlace	Cl	H	n-Bu	H	Cl
1.122	H	H	enlace	Cl	H	i-Bu	H	Cl
1.123	H	H	enlace	Cl	H	o-Bu	H	Cl
1.124	H	H	enlace	Cl	H	t-Bu	H	Cl
1.125	H	H	enlace	Cl	H	n-Hex	H	Cl
1.126	H	H	enlace	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.127	H	H	enlace	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.128	H	H	enlace	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	Cl
1.129	H	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.130	H	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.131	H	H	enlace	Cl	H	H	H	Me
1.132	H	H	enlace	Cl	H	Cl	H	Me
1.133	H	H	enlace	Cl	H	Br	H	Me
1.134	H	H	enlace	Cl	H	I	H	Me
1.135	H	H	enlace	Cl	H	CHF ₂	H	Me
1.136	H	H	enlace	Cl	H	CF ₃	H	Me
1.137	H	H	enlace	Cl	H	Me	H	Me
1.138	H	H	enlace	Cl	H	Et	H	Me
1.139	H	H	enlace	Cl	H	n-Pr	H	Me
1.140	H	H	enlace	Cl	H	i-Pr	H	Me
1.141	H	H	enlace	Cl	H	o-Pr	H	Me

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.142	H	H	enlace	Cl	H	n-Bu	H	Me
1.143	H	H	enlace	Cl	H	i-Bu	H	Me
1.144	H	H	enlace	Cl	H	o-Bu	H	Me
1.145	H	H	enlace	Cl	H	t-Bu	H	Me
1.146	H	H	enlace	Cl	H	n-Hex	H	Me
1.147	H	H	enlace	Cl	H	CH=NOMe	H	Me
1.148	H	H	enlace	Cl	H	CH=NOEt	H	Me
1.149	H	H	enlace	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	Me
1.150	H	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.151	H	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.152	H	H	enlace	Br	H	H	H	Br
1.153	H	H	enlace	Br	H	Cl	H	Br
1.154	H	H	enlace	Br	H	Br	H	Br
1.155	H	H	enlace	Br	H	I	H	Br
1.156	H	H	enlace	Br	H	CHF ₂	H	Br
1.157	H	H	enlace	Br	H	CF ₃	H	Br
1.158	H	H	enlace	Br	H	Me	H	Br
1.159	H	H	enlace	Br	H	Et	H	Br
1.160	H	H	enlace	Br	H	n-Pr	H	Br
1.161	H	H	enlace	Br	H	i-Pr	H	Br
1.162	H	H	enlace	Br	H	o-Pr	H	Br
1.163	H	H	enlace	Br	H	n-Bu	H	Br
1.164	H	H	enlace	Br	H	i-Bu	H	Br
1.165	H	H	enlace	Br	H	o-Bu	H	Br
1.166	H	H	enlace	Br	H	t-Bu	H	Br

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.167	H	H	enlace	Br	H	n-Hex	H	Br
1.168	H	H	enlace	Br	H	CH=NOMe	H	Br
1.169	H	H	enlace	Br	H	CH=NOEt	H	Br
1.170	H	H	enlace	Br	H	CH=NO-n-Pr	H	Br
1.171	H	H	enlace	Br	H	C(Me)=NOMe	H	Br
1.172	H	H	enlace	Br	H	C(Me)=NOEt	H	Br
1.173	H	H	enlace	Me	H	H	H	Me
1.174	H	H	enlace	Me	H	Cl	H	Me
1.175	H	H	enlace	Me	H	Br	H	Me
1.176	H	H	enlace	Me	H	I	H	Me
1.177	H	H	enlace	Me	H	CHF ₂	H	Me
1.178	H	H	enlace	Me	H	CF ₃	H	Me
1.179	H	H	enlace	Me	H	Me	H	Me
1.180	H	H	enlace	Me	H	Et	H	Me
1.181	H	H	enlace	Me	H	n-Pr	H	Me
1.182	H	H	enlace	Me	H	i-Pr	H	Me
1.183	H	H	enlace	Me	H	c-Pr	H	Me
1.184	H	H	enlace	Me	H	n-Bu	H	Me
1.185	H	H	enlace	Me	H	i-Bu	H	Me
1.186	H	H	enlace	Me	H	c-Bu	H	Me
1.187	H	H	enlace	Me	H	t-Bu	H	Me
1.188	H	H	enlace	Me	H	n-Hex	H	Me
1.189	H	H	enlace	Me	H	CH=NOMe	H	Me
1.190	H	H	enlace	Me	H	CH=NOEt	H	Me
1.191	H	H	enlace	Me	H	CH=NO-n-Pr	H	Me

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.192	H	H	enlace	Me	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.193	H	H	enlace	Me	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.194	H	H	enlace	Cl	H	H	H	H
1.195	H	H	enlace	Cl	H	Cl	H	H
1.196	H	H	enlace	Cl	H	Br	H	H
1.197	H	H	enlace	Cl	H	I	H	H
1.198	H	H	enlace	Cl	H	CHF ₂	H	H
1.199	H	H	enlace	Cl	H	CF ₃	H	H
1.200	H	H	enlace	Cl	H	Me	H	H
1.201	H	H	enlace	Cl	H	Et	H	H
1.202	H	H	enlace	Cl	H	n-Pr	H	H
1.203	H	H	enlace	Cl	H	i-Pr	H	H
1.204	H	H	enlace	Cl	H	c-Pr	H	H
1.205	H	H	enlace	Cl	H	n-Bu	H	H
1.206	H	H	enlace	Cl	H	i-Bu	H	H
1.207	H	H	enlace	Cl	H	c-Bu	H	H
1.208	H	H	enlace	Cl	H	t-Bu	H	H
1.209	H	H	enlace	Cl	H	n-Hex	H	H
1.210	H	H	enlace	Cl	H	CH=NOMe	H	H
1.211	H	H	enlace	Cl	H	CH=NOEt	H	H
1.212	H	H	enlace	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	H
1.213	H	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	H
1.214	H	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	H
1.215	F	H	enlace	H	H	Cl	H	H
1.216	F	H	enlace	Cl	H	H	H	Cl

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.217	F	H	enlace	Cl	H	Cl	H	Cl
1.218	F	H	enlace	Cl	H	Br	H	Cl
1.219	F	H	enlace	Cl	H	I	H	Cl
1.220	F	H	enlace	Cl	H	CHF ₂	H	Cl
1.221	F	H	enlace	Cl	H	CF ₃	H	Cl
1.222	F	H	enlace	Cl	H	Me	H	Cl
1.223	F	H	enlace	Cl	H	Et	H	Cl
1.224	F	H	enlace	Cl	H	n-Pr	H	Cl
1.225	F	H	enlace	Cl	H	i-Pr	H	Cl
1.226	F	H	enlace	Cl	H	o-Pr	H	Cl
1.227	F	H	enlace	Cl	H	n-Bu	H	Cl
1.228	F	H	enlace	Cl	H	i-Bu	H	Cl
1.229	F	H	enlace	Cl	H	o-Bu	H	Cl
1.230	F	H	enlace	Cl	H	t-Bu	H	Cl
1.231	F	H	enlace	Cl	H	n-Hex	H	Cl
1.232	F	H	enlace	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.233	F	H	enlace	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.234	F	H	enlace	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	Cl
1.235	F	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.236	F	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.237	OH	H	enlace	H	H	Cl	H	H
1.238	OH	H	enlace	Cl	H	H	H	H
1.239	OH	H	enlace	Cl	H	Cl	H	Cl
1.240	OH	H	enlace	Cl	H	Br	H	Cl
1.241	OH	H	enlace	Cl	H	I	H	Cl

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.242	OH	H	enlace	Cl	H	CHF ₂	H	Cl
1.243	OH	H	enlace	Cl	H	CF ₃	H	Cl
1.244	OH	H	enlace	Cl	H	Me	H	Cl
1.245	OH	H	enlace	Cl	H	Et	H	Cl
1.246	OH	H	enlace	Cl	H	n-Pr	H	Cl
1.247	OH	H	enlace	Cl	H	i-Pr	H	Cl
1.248	OH	H	enlace	Cl	H	c-Pr	H	Cl
1.249	OH	H	enlace	Cl	H	n-Bu	H	Cl
1.250	OH	H	enlace	Cl	H	i-Bu	H	Cl
1.251	OH	H	enlace	Cl	H	c-Bu	H	Cl
1.252	OH	H	enlace	Cl	H	t-Bu	H	Cl
1.253	OH	H	enlace	Cl	H	n-Hex	H	Cl
1.254	OH	H	enlace	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.255	OH	H	enlace	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.256	OH	H	enlace	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	Cl
1.247	OH	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.258	OH	H	enlace	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.259	=O		enlace	H	H	Cl	H	H
1.260	=O		enlace	Cl	H	H	H	H
1.261	=O		enlace	Cl	H	Cl	H	Cl
1.262	=O		enlace	Cl	H	Br	H	Cl
1.263	=O		enlace	Cl	H	I	H	Cl
1.264	=O		enlace	Cl	H	CHF ₂	H	Cl
1.265	=O		enlace	Cl	H	CF ₃	H	Cl
1.266	=O		enlace	Cl	H	Me	H	Cl

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.267	=O		enlace	Cl	H	Et	H	Cl
1.268	=O		enlace	Cl	H	n-Pr	H	Cl
1.269	=O		enlace	Cl	H	i-Pr	H	Cl
1.270	=O		enlace	Cl	H	c-Pr	H	Cl
1.271	=O		enlace	Cl	H	n-Bu	H	Cl
1.272	=O		enlace	Cl	H	i-Bu	H	Cl
1.273	=O		enlace	Cl	H	c-Bu	H	Cl
1.274	=O		enlace	Cl	H	t-Bu	H	Cl
1.275	=O		enlace	Cl	H	n-Hex	H	Cl
1.276	=O		enlace	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.277	=O		enlace	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.278	=O		enlace	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	Cl
1.279	=O		enlace	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.280	=O		enlace	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.281	C=NOMe		enlace	H	H	Cl	H	H
1.282	C=NOMe		enlace	Cl	H	H	H	H
1.283	C=NOMe		enlace	Cl	H	Cl	H	Cl
1.284	C=NOMe		enlace	Cl	H	Br	H	Cl
1.285	C=NOMe		enlace	Cl	H	I	H	Cl
1.286	C=NOMe		enlace	Cl	H	CHF ₂	H	Cl
1.287	C=NOMe		enlace	Cl	H	CF ₃	H	Cl
1.288	C=NOMe		enlace	Cl	H	Me	H	Cl
1.289	C=NOMe		enlace	Cl	H	Et	H	Cl
1.290	C=NOMe		enlace	Cl	H	n-Pr	H	Cl
1.291	C=NOMe		enlace	Cl	H	i-Pr	H	Cl

Comp. N°	R ₁	R ₂	G	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
1.292	C=NOMe		enlace	Cl	H	c-Pr	H	Cl
1.293	C=NOMe		enlace	Cl	H	n-Bu	H	Cl
1.294	C=NOMe		enlace	Cl	H	i-Bu	H	Cl
1.295	C=NOMe		enlace	Cl	H	c-Bu	H	Cl
1.296	C=NOMe		enlace	Cl	H	t-Bu	H	Cl
1.297	C=NOMe		enlace	Cl	H	n-Hex	H	Cl
1.298	C=NOMe		enlace	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.299	C=NOMe		enlace	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.300	C=NOMe		enlace	Cl	H	CH=NO-n-Pr	H	Cl
1.301	C=NOMe		enlace	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.302	C=NOMe		enlace	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl

Tabla 2: Datos caracterizantes

La Tabla 2 muestra datos de punto de fusión seleccionados y de RMN seleccionados para los compuestos de la Tabla 1. CDCl₃ se utilizó como disolvente para las mediciones de RMN, a menos que se indique lo contrario. Si estaba presente una mezcla de disolventes, esto se indica como, por ejemplo: CDCl₃/d₆-DMSO). No se intenta hacer una lista de todos los datos caracterizantes en todos los casos.

En la Tabla 2 y a lo largo de la descripción que sigue, las temperaturas se dan en grados Celsius; "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS significa espectro de masas; "%" es el porcentaje en peso, a menos que las concentraciones correspondientes se indiquen en otras unidades. Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de esta descripción:

p.f. = punto de fusión

p.e. = punto de ebullición,

S = singlete

br = ancho

d = doblete

dd = doblete de dobletes

t = triplete

q = cuartete

m = multiplete

ppm = partes por millón

Datos de LCMS para la caracterización físico-química se obtuvieron en un instrumento de análisis Waters LC-MS (W2790, ZQ-2000). La columna era Atlantis dC18, 3 µm 3,0 mm x 20 mm. Los disolventes eran: A = ácido fórmico al 0,1% en agua, B = ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. El gradiente era 20% a 80% de B en 2,9 min; el caudal era de 1,7 ml/min. Los datos físico-químicos se presentan en el siguiente formato: tiempo de retención (min); M encontrado en modo de ionización positivo (m/z⁺).

Tabla 2:

Comp. N°	datos de 1H-RMN: ppm (multiplicidad/número de Hs)	MS [M+H] ⁺	p. f. (°C)	datos de LCMS
1.005				1,46 min; 403

Comp. N°	datos de 1H-RMN: ppm (multiplicidad / número de Hs)	MS [M+H] ⁺	p.f. (°C)	datos de LCMS
1.006	1.92-1.99(m,1H), 2.16-2.22(m,2H), 2.38-2.46(m,1H), 3.64-3.69(m,2H), 3.96(s,3H,NCH ₃), 4.18-4.22(m,1H), 4.31-4.34(m,1H), 4.59-4.62(m,1H), 6.96-7.24(t,1H, CHF ₂), 7.28(s,2H, Ar-H), 7.60(s,1H)	438/440/442	resina	1.67 min; 437
1.007				1.70 min; 480
1.008				1.75 min; 528
1.011				1.61 min; 417
1.021	1.95(m,1H), 2.20(m,2H), 2.45(m,1H), 3.68(m,2H), 3.96(s,3H,NCH ₃), 3.98(s,3H,OCH ₃), 4.22-4.24(m,1H), 4.38(m,1H), 4.61(m,1H), 7.01-7.28(t,1H, CHF ₂), 7.50(s,2H, Ar-H), 7.61(s,1H), 7.89(s,1H)	361/363/365	resina	-
1.026				1.55 min; 383
1.027				1.65 min; 417
1.032				1.59 min; 397
1.048				1.72 min; 524
1.050				1.79 min; 616
1.052				1.75 min; 558
1.054				1.77 min; 519
1.055				1.90 min; 533
1.061				1.94 min; 547
1.068	1.92-1.99(m,1H), 2.15-2.24(m,2H), 2.22(s,6H,2xCH ₃), 2.38-2.46(m,1H), 3.62-3.70(m,2H), 3.85-3.94(m,1H), 3.96(s,3H,NCH ₃), 4.09-4.12(m,1H), 4.59-4.62(m,1H), 6.90-7.15(m,3H,Ar-H), 7.60(s,1H)	364	137-140	-
1.074				1.56 min; 377
1.110	1.74-2.29(m,4H), 2.94-3.80(m,4H), 3.85+3.97(s,3H,NCH ₃), 4.5+4.95(2m,1H), 6.60-7.77(m,5H, CHF ₂ +Ar-H)	388/390/392	resina	-

Comp. N°	datos de 1H-RMN: ppm (multiplicidad/número de Hs)	MS [M+H] ⁺	p. f. (°C)	datos de LCMS
1.215	1.68-1.73(m,1H), 1.73-1.79(m,1H), 1.98-2.13(m,2H), 3.63-3.71(m,2H), 3.97(s,3H,NCH ₃), 4.48-4.59(2m,1H), 6.13-6.28(d,1H), 6.96-7.23(t,1H, CHF ₂), 7.36(dxd,4H, Ar-H), 7.68(s,1H)	372/374	resina	-
1.237	1.51-1.58(m,1H), 1.61-1.73(m,1H), 1.74-1.84(m,2H), 3.49-3.55(m,1H), 3.65-3.73(m,1H), 3.97(s,3H,NCH ₃), 4.53-4.69(q,1H), 4.62-4.69(d,1H), 5.82(s _{broad} ,1H), 6.96-7.23(t,1H, CHF ₂), 7.33(dxd,4H, Ar-H), 7.64(s,1H)	370/372	resina	-
1.259	1.91-1.98(m,1H), 2.02-2.16(m,2H), 2.33-2.42(m,1H), 3.75-3.85(m,2H), 3.97(s,3H,NCH ₃), 5.61-5.65(m,1H), 6.99-7.28(t,1H, CHF ₂), 7.45-7.47(d,2H, Ar-H), 7.73(s,1H) 7.96-7.98(d,2H, Ar-H)	368/370	resina	-
1.281	1.68-1.73(m,1H), 1.73-1.79(m,1H), 1.98-2.13(m,2H), 3.63-3.71(m,2H), 3.97(s,3H,NCH ₃), 4.03(s,3H,OCH ₃), 4.48-4.59(2m,1H), 6.13-6.28(d,1H), 6.96-7.23(t,1H, CHF ₂), 7.36(dxd,4H, Ar-H), 7.68(s,1H)	397/399	resina	-

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN PARA COMPUESTOS DE FÓRMULA I:

Ejemplos F-1.1 a F-1.2: Concentrados emulsionables

Componentes	F-1.1	F-1.2
compuesto de Tabla 1	25%	50%
dodecibencenosulfonato de calcio	5%	6%
10 polietilenglicol-éter de aceite de ricino (36 moles de unidades etilenoxi)	5%	--
tributilfenolpolietilenglicol-éter (30 moles de unidades etilenoxi)	--	4%
ciclohexanona	--	20%
15 mezcla de xilenos	65%	20%

Emulsiones de cualquier concentración variable se pueden preparar diluyendo estos concentrados con agua.

Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

Componentes	F-2
5 compuesto de Tabla 1	10%
octilfenolpolietilenglicol-éter (4 a 5 moles de unidades etilenoxi)	3%
dodecilbencenosulfonato de calcio	3%
poliglicol-éter de aceite de ricino	
10 (36 moles de unidades etilenoxi)	4%
ciclohexanona	30%
mezcla de xilenos	50%

Emulsiones de cualquier concentración variable se pueden preparar diluyendo estos concentrados con agua.

15 Ejemplos F-3.1 a F-3.4: Disoluciones

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
20 compuesto de Tabla 1	80%	10%	5%	95%
propilenglicolmonometil	20%	--	--	--
polietilenglicol (masa molecular relativa: 400 unidades de masa atómica)	--	70%	--	--
N-metilpirrolid-2-ona	--	20%	--	--
25 aceite de coco epoxidado	--	--	1%	5%
benzina (intervalo de ebullición: 160-190°)	--	--	94%	--

Las disoluciones son adecuadas para uso en forma de microgotas.

Ejemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
30 compuesto de Tabla 1	5%	10%	8%	21%
35 caolín	94%	--	79%	54%

ES 2 533 076 T3

ácido silícico muy disperso	1%	--	13%	7%
atapulgita	--	90%	--	18%

5 El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, la disolución se pulveriza sobre el soporte y el disolvente se separa luego mediante destilación en vacío.

Ejemplos F-5.1 y F-5.2: Polvos espolvoreables

	Componentes	F-5.1	F-5.2
10	compuesto de Tabla 1	2%	5%
	ácido silícico muy disperso	1%	5%
	talco	97%	--
	caolín	--	90%

15

Se obtienen polvos espolvoreables listos para el uso mezclando íntimamente todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 a F-6.3: Polvos humectables

	Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
20	compuesto de Tabla 1	25%	50%	75%
	lignin-sulfonato sódico	5%	5%	--
	lauril-sulfato sódico	3%	--	5%
25	diisobutilnaftalen-sulfonato sódico	--	6%	10%
	octilfenolpolietilenglicol-éter (7 a 8 moles de unidades de etilenoxi))	--	2%	--
	ácido silícico muy disperso	5%	10%	10%
	caolín	--	62%	27%

30

Todos los componentes se mezclan y la mezcla se muele a fondo en un molino adecuado para dar polvos humectables que pueden diluirse con agua para formar suspensiones de cualquier concentración deseada.

Ejemplo F7: Concentrado fluible para el tratamiento de semillas

	compuesto de Tabla 1		40%
35	propilenglicol		5%
	butanol copolímero OP/OE		2%
	tristirefenol con 10-20 moles de OE		2%

1,2-benzisotiazolin-3-ona (en forma de una solución al 20% en agua)	0,5%
sal de calcio de pigmento monoazo	5%
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	0,2%
Agua	45,3%

- 5 El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión, a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Utilizando este tipo de diluciones, plantas vivas, así como material de propagación vegetal pueden ser tratados y protegidos frente a la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS: ACCIONES FUNGICIDAS

10 Ejemplo B-1: Acción contra Botritis cinerea - ensayo de crecimiento de hongos

15 Conidias del hongo de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresa como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa).

Los compuestos 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061 y 1.068 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 80%).

20 Ejemplo B-2: Acción contra Mvcosphaerella arachidis (mancha foliar temprana de cacahuete; Cercospora arachidicola [anamorfo]) - ensayo de crecimiento de hongos

25 Conidias del hongo de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente después de 6-7 días. La actividad de un compuesto se expresa como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa).

30 Los compuestos 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061, 1.068, 1.074, 1.110 y 1.215 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 80%).

Ejemplo B-3: Acción contra Septoria tritici - ensayo de crecimiento de hongos

35 Conidias del hongo de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente después de 72 h. La actividad de un compuesto se expresa como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa).

40 Los compuestos 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061, 1.068, 1.074, 1.110 y 1.215 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 80%).

Ejemplo B-4: Acción contra Monographella nivalis (anamorfo: Fusarium nivale, Microdochium nivale: moho nieve) - ensayo de crecimiento de hongos

45 Conidias del hongo de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente después de 72 h (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa).

Los compuestos 1.006 y 1.050 muestran una buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 50%).

Ejemplo B-5: Acción contra Rhizoctonia solani - ensayo de crecimiento de hongos

5 Fragmentos de micelio de cultivo líquido recién desarrollado se mezclan directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresa como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa).

Los compuestos 1.006, 1.011, 1.021, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061 y 1.068 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 80%).

10 Ejemplo B-6 Acción contra Erysiphe graminis f. sp. tritici (mildíu pulverulento del trigo)

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

15 Los compuestos 1.005, 1.006, 1.008, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052 y 1.068 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 50%). El compuesto 1.110 muestra una buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 50%).

Ejemplo B-7: Acción protectora frente a Puccinia recondita (roya parda) en trigo

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

Los compuestos 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061, 1.068 y 1.074 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 80%).

25 Ejemplo B-8: Acción curativa contra Puccinia recondita (roya parda) en trigo

Segmentos de hoja de trigo se colocan sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de la inoculación, los segmentos de hojas se pulverizan con disoluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Después de una incubación apropiada, la actividad de un compuesto se evalúa 8 días después de la inoculación como actividad fungicida curativa.

30 Los compuestos 1.006, 1.007, 1.027, 1.052, 1.055 y 1.068 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 80%).

Ejemplo B-9: Acción contra Leptosphaeria nodorum (Septoria nodorum; mancha de la gluma) en trigo

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

Los compuestos 1.006, 1.068 y 1.215 muestran una buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 50%).

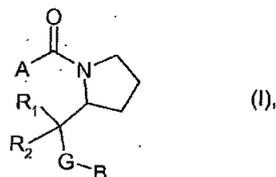
Ejemplo B-10: Acción contra Pyrenophora teres (helminthosporiosis) en cebada

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

45 Los compuestos 1.006, 1.007, 1.008, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.055, 1.061, 1.068, 1.074, 1.110 y 1.215 muestran una muy buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 80%). El compuesto 1.259 muestra una buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 50%).

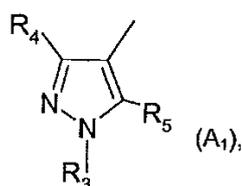
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en donde

5 A es el grupo A₁



en donde

R₃ es metilo; R₄ es haloalquiloC₁-C₄ y

R₅ es hidrógeno;

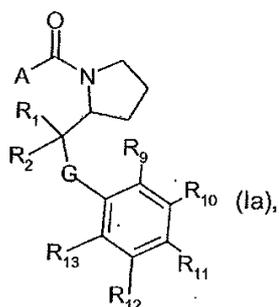
10 R₁ y R₂ independientemente uno de otro, son hidrógeno, hidroxilo, halógeno o alquiloC₁-C₆; o R₁ y R₂ juntos son C=O o C=N(O-alquiloC₁-C₆);

B es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, haloalquiloC₁-C₆, -C(alquiloC₁-C₄)=N-O-alquiloC₁-C₆ o -C(H)=N-O-alquiloC₁-C₆; y

15 G es oxígeno, azufre, CH₂, (CH₂)₂ o un enlace;

y tautómeros/enantiómeros de estos compuestos.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, representado por el compuesto de fórmula la



en donde

20 A, R₁, R₂ y G son como se definen en la fórmula I en la reivindicación 1 y R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆ o C(H)NO-alquiloC₁-C₆.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₆ o C(H)NO-alquiloC₁-C₆.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R₁ y R₂, independientemente uno de otro, son hidrógeno, hidroxilo, o R₁ y R₂ juntos son C=O o C=N(O-alquiloC₁-C₆).

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde G es oxígeno o un enlace.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 son hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 juntos son $C=O$ o $C=N(O\text{-alquilo}C_1\text{-}C_6)$.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde G es oxígeno o un enlace.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde G es oxígeno.
- 5 10. Un método de controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende el compuesto como ingrediente activo se aplica a las plantas, a partes de las mismas o al emplazamiento de las mismas.
11. Una composición para controlar y proteger frente a microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y un soporte inerte.

10