

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 516**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/78** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2011 E 11701172 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2521450**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos fungicidas**

30 Prioridad:

**07.01.2010 US 293095 P**

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

**23.04.2015**

73 Titular/es:

**E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY  
(100.0%)**

**1007 Market Street  
Wilmington, Delaware 19898, US**

72 Inventor/es:

**LIEPA, ANDRIS, JURIS;  
PASTERIS, ROBERT, JAMES y  
STEVENSON, THOMAS, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 534 516 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

Compuestos heterocíclicos fungicidas

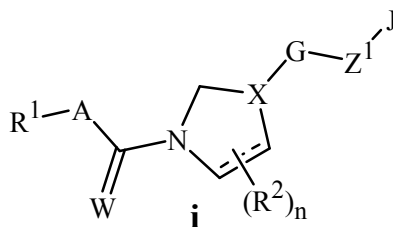
**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a determinados compuestos heterocíclicos, sus *N*-óxidos, sales y composiciones, y a métodos de su uso como fungicidas.

**Antecedentes de la invención**

10 El control de enfermedades de las plantas, causadas por agentes patógenos fúngicos de plantas, es extremadamente importante para conseguir una alta eficacia en las cosechas. Los daños por enfermedades de las plantas en cultivos ornamentales, de hortalizas, del campo, de cereales y de frutas pueden producir una reducción significativa en la productividad y ocasionar, por lo tanto, un aumento en los costes para el consumidor. Muchos productos se comercializan con este fin, aunque sigue existiendo la necesidad de encontrar nuevos compuestos que sean más eficaces, menos costosos, menos tóxicos, ecológicamente más seguros o que tengan diferentes lugares de acción.

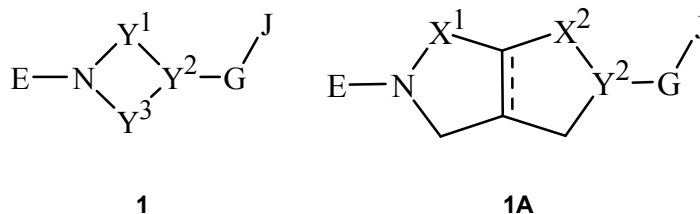
15 Ciertos derivados de pirazol de Fórmula i y su uso como fungicidas están descritos en la publicación de patente PCT WO 2008/013925



20 El documento WO 2009/094445 describe en las reivindicaciones y ejemplos compuestos con la siguiente estructura nuclear: un carbonilo, un tiocarbonilo o una imina enlazado al átomo N de una piperidina, piperazina, homopiperidina, homopiperidina de anillo análogo con un doble enlace u homopiperidina insaturada enlazada a un heterociclo de cinco miembros enlazado directamente a un ciclo o a través de un resto CO, O, SO<sub>n</sub>, CR o N. Estos compuestos están descritos como fungicidas para plantas, formando parte de composiciones con otros fungicidas, tensioactivos o diluyentes. La patente EP-0469685 describe mezclas fungicidas de compuestos con una tetrahidropirimidina y la patente de EE.UU. 4.151.279 describe compuestos fungicidas con un núcleo de 6-oxotetrahydro-1,3-oxazina.

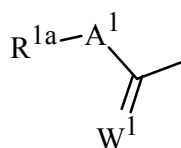
25 **Sumario de la invención**

Esta invención está dirigida a compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A (incluidos todos los estereoisómeros), sus *N*-óxidos y sales, composiciones agrícolas que los contienen y su uso como fungicidas:



en donde

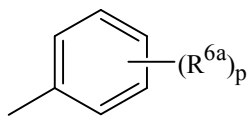
E es



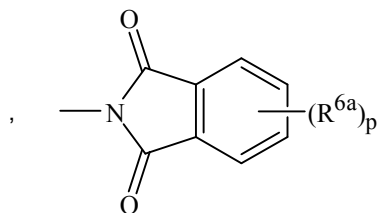
E-1



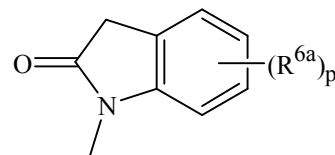
Q se selecciona de



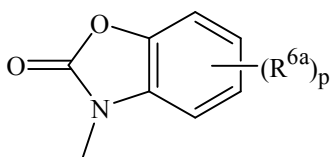
Q-45



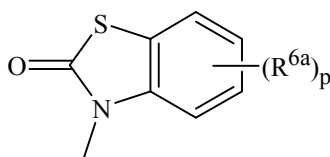
Q-63



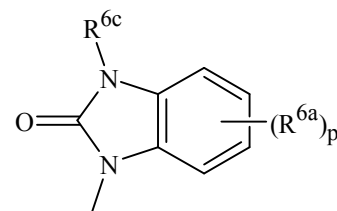
Q-65



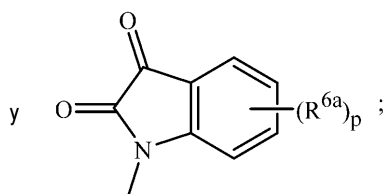
Q-70



Q-71



Q-72



Q-84

cada  $R^{6a}$  es independientemente F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, metilo o metoxi;

$R^{6c}$  es H o metilo;

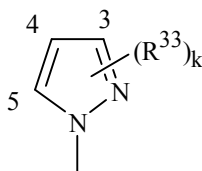
p es 0, 1 ó 2;

5  $A^1$  es  $CHR^{15}$ ;

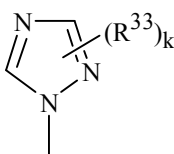
$R^{15}$  es H;

$W^1$  es O;

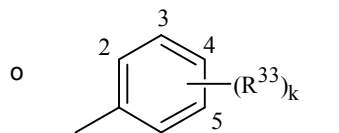
$R^{1a}$  es



U-1



U-20



U-50

en donde  $R^{33}$  está unido a un átomo de carbono del anillo, dicho  $R^{33}$  se selecciona de  $R^{33a}$ ;

10 k es 1 o 2; y

cada  $R^{33a}$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$  o alcohalquilo  $C_2-C_3$ .

Más especialmente, esta invención pertenece a un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A (incluidos todos los estereoisómeros), uno de sus *N*-óxidos o sales.

15 Esta invención también se refiere a una composición fungicida que comprende: (a) un compuesto de la invención (es decir, una cantidad eficaz como fungicida); y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

Esta invención también se refiere a una composición fungicida que comprende: (a) un compuesto de la invención; y (b) al menos otro fungicida (por ejemplo, al menos otro fungicida que tenga un lugar de acción diferente).

Esta invención además se refiere a un método para controlar las enfermedades de las plantas producidas por agentes patógenos fúngicos de las plantas que comprende aplicar a la planta o parte de la misma, o a la semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de la invención (por ejemplo, como una composición descrita en la presente memoria).

### Detalles de la invención

Tal como se usa en la presente memoria, los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “incluidos”, “tiene”, “tienen”, “contiene”, “que contiene”, “caracterizado por” o cualquier otra de sus variaciones, están destinados a cubrir una inclusión no excluyente, sometidos a cualquier limitación explícitamente indicada. Por ejemplo, una composición, mezcla, proceso o método que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente solo a aquellos elementos pero puede incluir otros elementos que no se muestran expresamente en una lista o son inherentes a dicha composición, mezcla, proceso o método.

La expresión transicional “que consiste en” excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado. Si forma parte de la reivindicación, dicha expresión excluye la inclusión en la reivindicación de materiales distintos de los citados, excepto las impurezas asociadas habitualmente con los mismos. Cuando la expresión “que consiste en” aparece en una cláusula del cuerpo de una reivindicación, en lugar de seguir inmediatamente al preámbulo, sólo limita el elemento estipulado en esa cláusula; otros elementos no están excluidos de la reivindicación en su totalidad.

La expresión transicional “que consiste esencialmente en” se utiliza para definir una composición o método que incluye materiales, etapas, características, componentes o elementos, además de los literalmente descritos, siempre que estos materiales, etapas, características, componentes o elementos adicionales no afecten materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y nueva(s) de la invención reivindicada. El término “que consiste esencialmente en” tiene un significado intermedio entre “que comprende” y “que consiste en”.

Donde los solicitantes hayan definido una invención o una de sus partes con un término amplio como “que comprende”, se entenderá fácilmente que (salvo que se indique lo contrario) la descripción se debe interpretar como que también describe dicha invención utilizando los términos “que consiste esencialmente en” o “que consiste en.”

Además, salvo que se indique expresamente lo contrario, “o” hace referencia a la conjunción o incluyente y no a una conjunción o excluyente. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante una cualquiera de las siguientes opciones: A es verdadera (o está presente) y B es falsa (o no está presente), A es falsa (o no está presente) y B es verdadera (o está presente) y tanto A como B son verdaderas (o están presentes).

También, los artículos indefinidos “un” y “una” que anteceden a un elemento o componente de la invención están empleados con carácter no restrictivos con respecto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, “un” o “una” deben interpretarse que incluyen uno o al menos uno, y la forma en singular de la palabra del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número obviamente indique que es singular.

Tal y como se hace referencia en la descripción y en las reivindicaciones presentes, el término “planta” incluye elementos del reino vegetal, especialmente plantas de semillas (*Spermatopsida*), en todas sus etapas vitales, incluidas plantas jóvenes (por ejemplo, semillas germinativas que se desarrollan en plántulas) y etapas maduras reproductivas (por ejemplo, plantas que producen flores y semillas). Partes de las plantas incluyen elementos geotrópicos que típicamente crecen debajo de la superficie del medio de cultivo (por ejemplo, el suelo), tales como raíces, tubérculos, bulbos y mazorcas, y también elementos que crecen encima del medio de cultivo, tales como follaje (incluidos tallos y hojas), flores, frutos y semillas.

El término “plántula”, tal y como aparece en la presente memoria, utilizado solo o en combinación con otras palabras significa una planta joven que se desarrolla a partir del embrión de una semilla o capullo de una unidad de propagación vegetativa, tal como un tubérculo, mazorca o rizoma.

En las descripciones anteriores, el término “alquilo”, utilizado solo o en palabras compuestas como “haloalquilo” incluye alquilos de cadena lineal y ramificada, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, *t*-propilo.

“Alcoxi” incluye metoxi y etoxi.

“Alcoxialquilo” denota la sustitución de alcoxi en alquilo. Ejemplos de “alcoxialquilo” incluyen  $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .

El término “halógeno”, utilizado solo o en palabras compuestas, tal como “haloalquilo”, o cuando se utiliza en descripciones tales como “alquilo sustituido con halógeno” incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se

utiliza en palabras compuestas tales como “haloalquilo”, o cuando se utiliza en descripciones tales como “alquilo sustituido con halógeno” dicho alquilo puede estar sustituido parcial o totalmente con átomos de halógenos que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de “haloalquilo” o “alquilo sustituido con halógeno” incluyen  $F_3C$ ,  $ClCH_2$ ,  $CF_3CH_2$  y  $CF_3CCl_2$ .

- 5 El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica por el sufijo “C<sub>i</sub>-C<sub>j</sub>” donde i y j son números del 1 a 3. Por ejemplo, alcoxialquilo C<sub>2</sub> designa  $CH_3OCH_2$ ; y alcoxialquilo C<sub>3</sub> designa, por ejemplo,  $CH_3CH(OCH_3)$ ,  $CH_3OCH_2CH_2$  o  $CH_3CH_2OCH_2$ .

- 10 El término “no sustituido” en relación con un grupo tal como un anillo o un sistema de anillos significa que el grupo no tiene ningún sustituyente distinto de una o más uniones al resto de la Fórmula 1 o la Fórmula 1A. El término “sustituido opcionalmente” significa que el número de sustituyentes puede ser cero. Salvo que se indique lo contrario, los grupos sustituidos opcionalmente pueden estar sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan acomodarse reemplazando a un átomo de hidrógeno con un sustituyente que no sea hidrógeno en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible. Normalmente, el número de sustituyentes opcionales (cuando están presentes) varía de 1 a 4. En la presente memoria, el término “sustituido opcionalmente” se utiliza intercambiamente con la expresión “sustituido o no sustituido” o con el término “(no) sustituido”. Cuando un grupo contiene un sustituyente (por ejemplo, R<sup>6c</sup>) que puede ser hidrógeno, entonces cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que esto equivale a que dicho grupo no está sustituido.

- 20 El número de sustituyentes opcionales puede estar restringido por una limitación expresa. Por ejemplo, la expresión “sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>6b</sup>” significa que pueden estar presentes 0, 1, 2 o 3 sustituyentes (si el número de puntos de conexión potenciales lo permite).

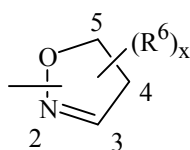
- 25 Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que lleva un subíndice que indica que el número de dichos sustituyentes puede variar (por ejemplo, (R<sup>6a</sup>)<sub>p</sub>), entonces dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, salvo que se indique lo contrario. Cuando se muestra que un grupo variable está opcionalmente unido a una posición, por ejemplo (R<sup>6a</sup>)<sub>p</sub> cuando p puede ser 0, entonces el hidrógeno puede estar en la posición aunque no se indique en la definición del grupo variable.

La denominación de sustituyentes en la presente descripción utiliza terminología reconocida que proporciona al experto en la técnica la estructura química de forma concisa y precisa. Para garantizar la concisión, se pueden omitir los descriptores localizadores.

- 30 Salvo que se indique lo contrario, los anillos heterocíclicos y los sistemas de anillos están unidos al resto de la Fórmula 1 o la Fórmula 1A a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible reemplazando a un hidrógeno en dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno.

La línea de puntos en la Fórmula 1A indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o un enlace doble.

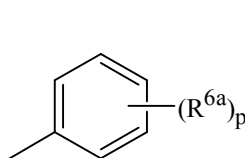
Como se ha indicado anteriormente, J es



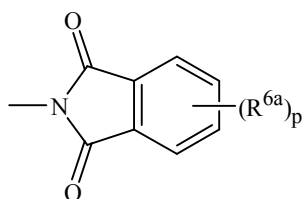
J-29

- 35 El átomo de nitrógeno del anillo puede estar oxidado en forma de un N-óxido, ya que los compuestos relacionados con la Fórmula 1 y la Fórmula 1A también incluyen derivados N-óxido.

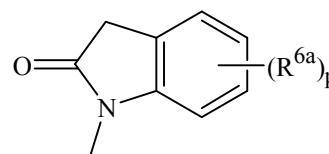
Como se ha indicado anteriormente, Q se selecciona de



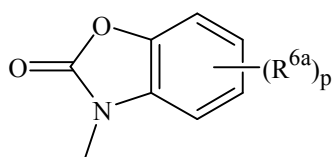
Q-45



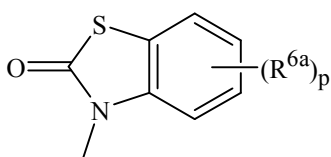
Q-63



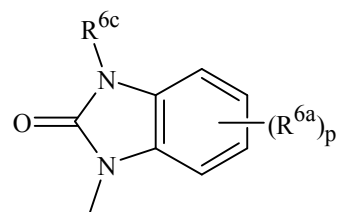
Q-65



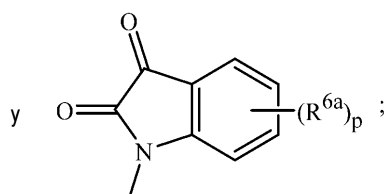
Q-70



Q-71



Q-72

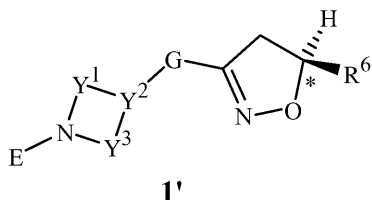


Q-84

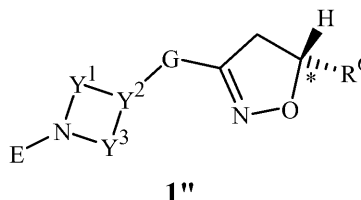
en donde cada  $R^{6a}$  es independientemente F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, metilo o metoxi;  $R^{6c}$  es H o metilo; y p es 0, 1 o 2.

Los átomos de nitrógeno de los anillos pueden estar oxidados en forma de *N*-óxidos, ya que los compuestos relacionados con la Fórmula 1 y la Fórmula 1A también incluyen derivados *N*-óxidos.

- Los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. El experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos benéficos cuando se enriquece con respecto al otro u otros estereoisómeros o cuando está separado del otro u otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto en la técnica sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa. Por ejemplo, cuando J está unido en la posición 3 al resto de la Fórmula 1 y tiene el sustituyente  $R^6$  en la posición 5, entonces la Fórmula 1 posee un centro quiral en el átomo de carbono al que está unido  $R^6$ . Los dos enantiómeros se representan a continuación como la Fórmula 1' y la Fórmula 1'' y el centro quiral está identificado con un asterisco (\*).



1'

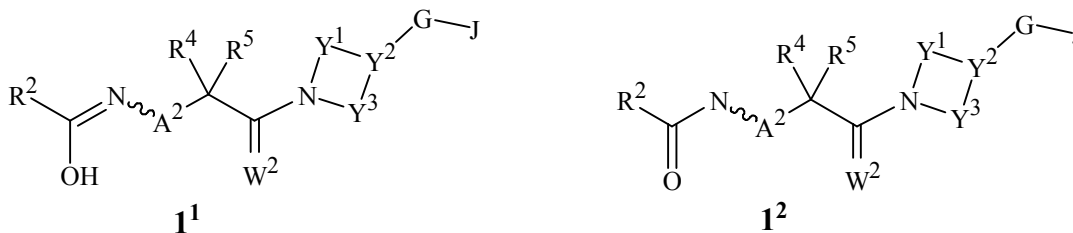


1''

- Los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A comprenden mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros de Fórmulas 1' y 1''. Además, los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A incluyen compuestos que están enriquecidos en comparación con la mezcla racémica en un enantiómero de Fórmula 1 o Fórmula 1A. También se incluyen los enantiómeros esencialmente puros de compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A, por ejemplo, la Fórmula 1' y la Fórmula 1''.
- Cuando están enriquecidos enantioméricamente, un enantiómero está presente en cantidades mayores que el otro, y el nivel de enriquecimiento se puede definir mediante la expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como  $(2x-1) \cdot 100\%$ , donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (por ejemplo, un ee del 20% corresponde a una relación 60:40 de enantiómeros).
- Preferiblemente, las composiciones de esta invención de Fórmula 1 y Fórmula 1A tienen al menos un 50% de exceso enantiomérico; más preferiblemente al menos un 75% de exceso enantiomérico; aún más preferiblemente al menos un 90% de exceso enantiomérico; y más preferiblemente al menos un 94% de exceso enantiomérico del isómero más activo. De especial importancia son las realizaciones enantioméricamente puras del isómero más activo.
- Los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A pueden comprender centros quirales adicionales. Por ejemplo, los sustituyentes, y otros constituyentes moleculares tales como J y Q, pueden contener ellos mismos centros quirales. Los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A comprenden mezclas racémicas además de estereoconfiguraciones enriquecidas y esencialmente puras en esos centros quirales adicionales.

Los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A pueden existir como uno o más isómeros conformacionales debido a la rotación restringida alrededor de un enlace amida en la Fórmula 1 o la Fórmula 1A. Los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A comprenden mezclas de isómeros conformacionales. Además, los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A incluyen compuestos que están enriquecidos en un conformero con respecto a otros.

- 5 El experto en la técnica reconoce que los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A pueden existir en equilibrio con uno o más de sus respectivos equivalentes tautómeros. Salvo que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto mediante una descripción de tautómero se considerará que incluye todos los tautómeros. Por ejemplo, en la Fórmula 1 cuando E es E-2 y R<sup>3</sup> es hidroxilo, entonces la referencia a la forma tautómera representada por la Fórmula 1<sup>1</sup> también incluye la forma tautómera representada por la Fórmula 1<sup>2</sup> (no reivindicada).



10 Adicionalmente, algunos de los anillos insaturados y los sistemas de anillos descritos en la presente memoria pueden tener una disposición de enlaces sencillos y dobles entre los elementos del anillo diferente de la representada. Dichas disposiciones diferentes de los enlaces para una disposición particular de los átomos de anillos corresponde a diferentes tautómeros. Para estos anillos y sistemas de anillos insaturados, el tautómero particular que se muestra se considerará representativo de todos los tautómeros posibles para la disposición de los átomos de anillos mostrados.

15 Los compuestos de la presente invención incluyen derivados *N*-óxidos de Fórmula 1 y Fórmula 1A. El experto en la técnica apreciará que no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar *N*-óxidos, ya que el nitrógeno requiere un par libre de electrones disponible para la oxidación al óxido; el experto en la técnica reconocerá estos heterociclos que contienen nitrógeno que pueden formar *N*-óxidos. El experto en la técnica también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar *N*-óxidos. Los métodos de síntesis para la preparación de *N*-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son muy bien conocidos por el experto en la técnica, incluyendo la oxidación de heterociclos y aminas terciarias con peroxiacidos tales como ácido peracético y ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, alquil-hidroperóxidos, tal como *tert*-butil-hidroperóxido, perborato de sodio y dioxiranos, tal como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de *N*-óxidos están descritos y reseñados ampliamente en la bibliografía, véase por ejemplo: T. L. Gilchrist en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp. 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp. 18-20, A. J. Boulton & A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett and B. R. T. Keene en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp. 149-161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler and B. Stanovnik en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp. 285-291, A. R. Katritzky & A. J. Boulton, Eds., Academic Press; y G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp. 390-392, A. R. Katritzky & A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

20 El experto en la técnica reconoce que ya que en el medio ambiente y en condiciones fisiológicas las sales de los compuestos químicos están en equilibrio con sus correspondientes formas no salinas, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas. Cuando los compuestos que forman las presentes mezclas y composiciones contienen restos ácidos o básicos, se puede formar una amplia variedad de sales y estas sales son útiles en las presentes mezclas y composiciones para controlar las enfermedades de las plantas producidas por agentes patógenos fúngicos de las plantas (es decir, son adecuadas en agricultura). Cuando un compuesto contiene un resto básico, tal como una función amina, las sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o valérico. Cuando un compuesto contiene un resto ácido, tal como un ácido carboxílico o fenol, las sales incluyen las formadas con bases orgánicas o inorgánicas, tales como piridina, trietilamina o amoníaco, o amidas, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o bario.

25 Los compuestos seleccionados de Fórmula 1, Fórmula 1A, sus estereoisómeros, tautómeros, *N*-óxidos y sales, existen típicamente en más de una forma, de modo que la Fórmula 1 y la Fórmula 1A incluyen todas las formas cristalinas y no cristalinas de los compuestos que representan la Fórmula 1 y la Fórmula 1A. Las formas no cristalinas incluyen realizaciones que son sólidos, tales como ceras y gomas, así como realizaciones que son líquidos, tales como soluciones y masas fundidas. Las formas cristalinas incluyen realizaciones que representan esencialmente un tipo de cristal individual y realizaciones que representan una mezcla de formas polimorfas (es decir, diferentes tipos cristalinos). El término "forma polimorfa" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede cristalizar en diferentes formas cristalinas, teniendo estas formas diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en el retículo cristalino. Aunque las formas polimorfas pueden tener la misma composición química, también pueden diferir en su composición debido a la presencia o ausencia de agua co-cristalizada u otras moléculas, que pueden estar unidas débil o fuertemente en el retículo. Las formas polimorfas pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas tales como forma



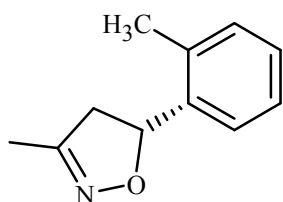
5 cristalina, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, suspensibilidad, velocidad de disolución y disponibilidad biológica. El experto en la técnica apreciará que una forma polimorfa de un compuesto representado por la Fórmula 1 o la Fórmula 1A puede exhibir efectos beneficiosos (por ejemplo, idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, comportamiento biológico mejorado) con respecto a otra forma polimorfa o una mezcla de formas polimorfas del mismo compuesto representado por la Fórmula 1 o la Fórmula 1A. La preparación y aislamiento de una forma polimorfa particular de un compuesto representado por la Fórmula 1 o la Fórmula 1A se puede conseguir mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, cristalización utilizando disolventes y temperaturas seleccionados.

10 Las realizaciones de la presente invención como se describe en el Sumario de la invención incluyen las que se describen a continuación. En las siguientes realizaciones, la Fórmula 1 y la Fórmula 1A incluyen isómeros geométricos y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos y sus sales, y la referencia a “un compuesto de Fórmula 1” o “un compuesto de Fórmula 1A” incluye las definiciones de sustituyentes especificadas en el Sumario de la invención a menos que se definan posteriormente en las realizaciones. En las siguientes realizaciones, se utiliza por comodidad de uso la expresión “Fórmula 1 o Fórmula 1A”, sin embargo no todas las variables se aplican a un compuesto de Fórmula 1 y 1A. El experto en la técnica, utilizando definiciones de sustituyentes especificadas en el Sumario de la invención, sabrá cuál de las siguientes realizaciones son aplicables a un compuesto de Fórmula 1 y 1A, y cuáles son sólo aplicables a la Fórmula 1 o la Fórmula 1A.

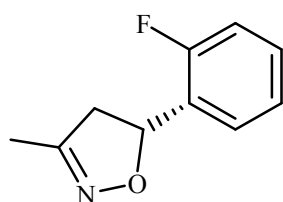
Realización 1. Un compuesto de Fórmula 1 o 1A, en donde J es un anillo seleccionado de los grupos que se muestran a continuación en la presentación 3A

20

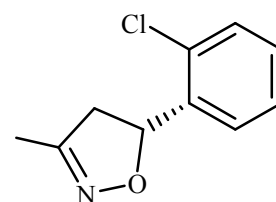
## Presentación 3A



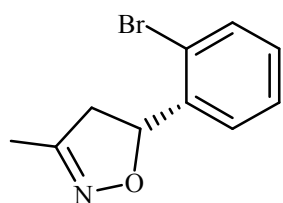
J-29-1



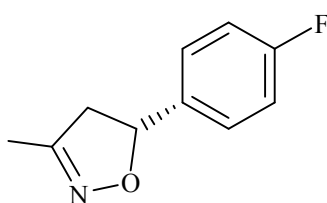
J-29-2



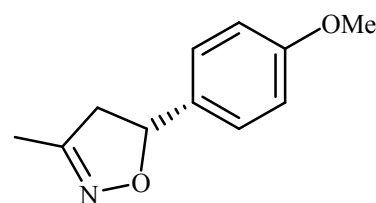
J-29-3



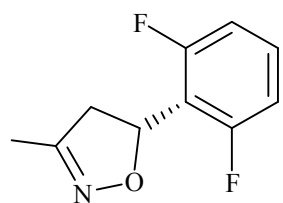
J-29-4



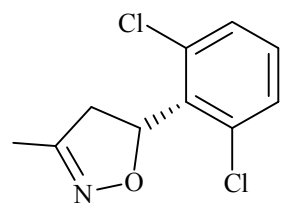
J-29-7



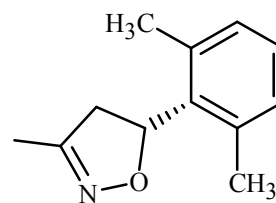
J-29-8



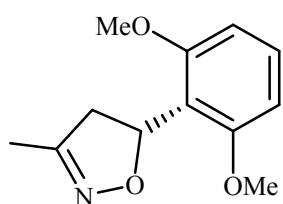
J-29-9



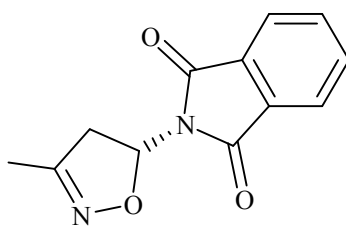
J-29-10



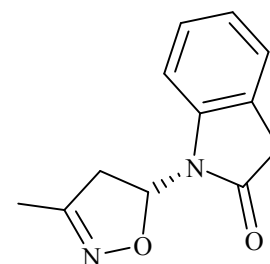
J-29-11



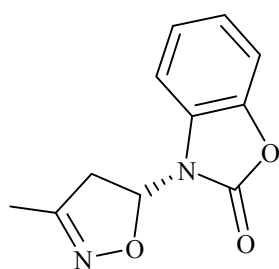
J-29-12



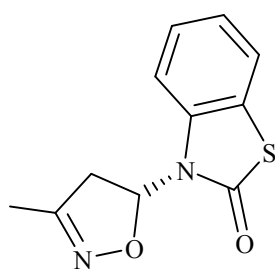
J-24-40



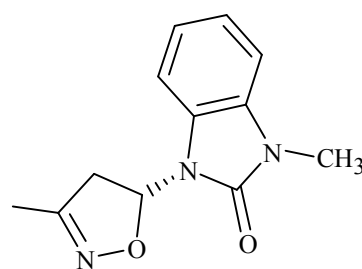
J-29-41



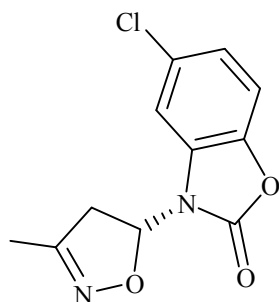
J-29-42



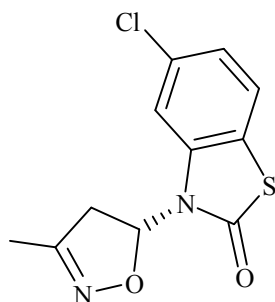
J-29-43



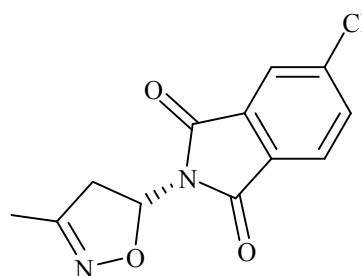
J-29-44



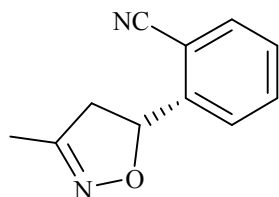
J-29-45



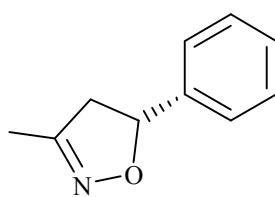
J-29-46



J-29-47



J-29-51



J-29-56

en donde el enlace que se muestra proyectándose a la izquierda está unido a G en la Fórmula 1 o la Fórmula 1A.

Realización 2. Un compuesto de Fórmula 1 o 1A o realización 1 en donde R<sup>1a</sup> es U-1 o U-50.

Realización 3. Un compuesto de la realización 2 en donde R<sup>1a</sup> es U-1.

Realización 4. Un compuesto de Fórmula 1 o 1A o realización 1 en donde R<sup>1a</sup> es U-20.

5 Realización 5. Un compuesto de Fórmula 1 o 1A o realización 1 o 3 en donde R<sup>1a</sup> es U-50.

Las realizaciones de esta invención, incluidas las realizaciones anteriores además de cualquier otra realización descrita en la presente memoria, se pueden combinar de cualquier manera y las descripciones de variables en las realizaciones pertenecen no sólo a las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A, sino también a los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 1A, los compuestos de partida y los compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A, a menos que se defina posteriormente en las realizaciones. Además, las realizaciones de esta invención, incluidas las realizaciones anteriores además de cualesquiera otras realizaciones descritas en la presente memoria, y cualquiera de sus combinaciones, pertenecen a las composiciones y métodos de la presente invención.

Las realizaciones específicas incluyen compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A seleccionados del grupo que consiste en:

15 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]jetanona,

1-[2-acetil-4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]jetanona;

20 1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2H-1,2-oxazin-2-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]jetanona; y

1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]jetanona.

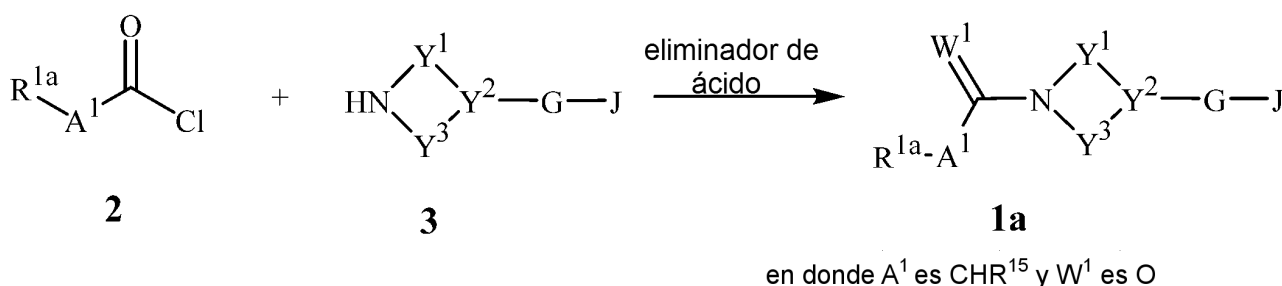
Esta invención proporciona una composición fungicida que comprende un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A (incluidos todos sus estereoisómeros, *N*-óxidos y sales) y, al menos, otro fungicida. Es importante destacar que las realizaciones de dichas composiciones son composiciones que comprenden un compuesto que corresponde a cualquiera de las realizaciones del compuesto descritas anteriormente.

- 5 Esta invención proporciona una composición fungicida que comprende un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A (incluidos todos sus estereoisómeros, *N*-óxidos y sales) (es decir, en una cantidad eficaz como fungicida) y, al menos, un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Es importante destacar que las realizaciones de dichas composiciones son composiciones que comprenden un compuesto que corresponde a cualquiera de las realizaciones del compuesto descritas anteriormente.
- 10 Esta invención proporciona un método para controlar enfermedades de las plantas producidas por agentes patógenos fúngicos de las plantas que comprende aplicar a la planta o a una de sus partes, o a la semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A (incluidos todos sus estereoisómeros, *N*-óxidos y sales). Es importante destacar que las realizaciones de dichos métodos son las que comprenden aplicar una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto que corresponde a cualquiera de las realizaciones del compuesto descritas anteriormente. Es importante destacar las realizaciones donde los compuestos se aplican como composiciones de esta invención.

Se pueden utilizar uno o más de los siguientes métodos y variaciones como se describen en los Esquemas 1–13 para preparar los compuestos de Fórmula 1 o Fórmula 1A. Las definiciones de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, G, J, W<sup>1</sup>, A<sup>1</sup> y R<sup>1a</sup> en los compuestos que se muestran más abajo son como las que se han definido anteriormente en el Sumario de la invención, salvo que se indique lo contrario. Los compuestos de Fórmula 1a son varios subconjuntos de los compuestos de Fórmula 1, y todos los sustituyentes para la Fórmula 1a son como los definidos anteriormente para la Fórmula 1.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 1a (Fórmula 1 en donde E es E-1, A<sup>1</sup> es CHR<sup>15</sup> y W<sup>1</sup> es O) se pueden preparar acoplado un cloruro ácido de Fórmula 2 con una amina de Fórmula 3 en presencia de un eliminador de ácido. Los eliminadores de ácidos típicos incluyen bases amínicas, tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y piridina. Otros eliminadores incluyen hidróxidos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y carbonatos, tales como carbonato sódico y carbonato potásico. En algunos casos, es útil emplear eliminadores de ácidos soportados en polímeros, tales como *N,N*-diisopropiletilamina unida a un polímero y 4-(dimetilamino)piridina unida a un polímero. Un experto en la técnica reconocerá que las mezclas pueden dar resultado cuando una amina de Fórmula 3 contiene una segunda función NH y se pueden emplear métodos estándares de separación para aislar el isómero deseado.

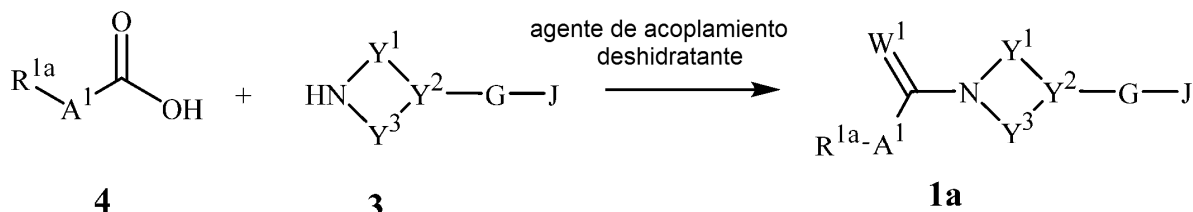
Esquema 1



Las sales con ácido de las aminas de Fórmula 3 también se pueden utilizar en esta reacción, siempre que estén presentes al menos 2 equivalentes del eliminador de ácido. Los ácidos típicos utilizados para formar sales con aminas incluyen ácido clorhídrico, ácido oxálico y ácido trifluoroacético.

Un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de Fórmula 1a, en donde W<sup>1</sup> es O, se muestra en el Esquema 2 e implica el acoplamiento de un ácido de Fórmula 4 con una amina de Fórmula 3 (o su sal con ácido) en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante, tales como diclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU). Los reactivos soportados en polímeros son de nuevo útiles aquí, tal como ciclohexilcarbodiimida unida a un polímero. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente a 0-40°C en un disolvente, tal como diclorometano o acetonitrilo, en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Un experto en la técnica reconocerá que pueden obtenerse mezclas cuando una amina de Fórmula 3 contenga una segunda función NH y se pueden emplear métodos estándares de separación para aislar el isómero deseado.

## Esquema 2



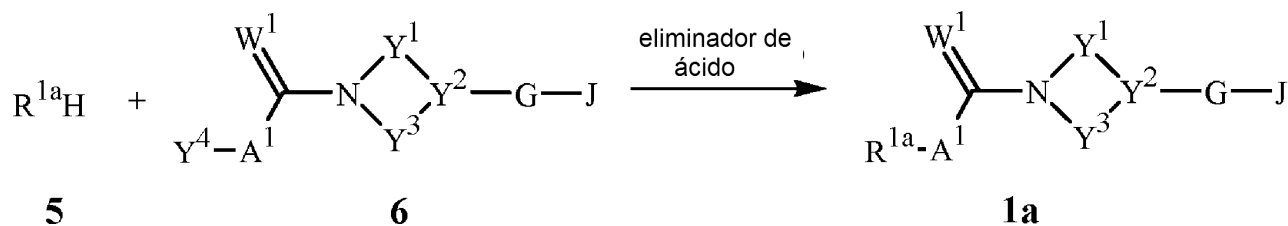
en donde A<sup>1</sup> es CHR<sup>15</sup> y W<sup>1</sup> es O

Los ácidos de Fórmula 4 son conocidos, o se pueden preparar mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, el compuesto R<sup>1a</sup>CH<sub>2</sub>COOH, donde R<sup>1a</sup> está enlazado al residuo de ácido acético a través de un heteroátomo, se puede preparar haciendo reaccionar R<sup>1a</sup>H correspondiente con un ácido o éster haloacético en presencia de una base; véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 4.084.955. El compuesto R<sup>1a</sup>CH<sub>2</sub>COOH, en donde R<sup>1a</sup> está enlazado al residuo de ácido acético a través de un átomo de carbono, se puede preparar a partir de los compuestos R<sup>1a</sup>CH<sub>2</sub>-halógeno correspondientes desplazando el halógeno con cianuro seguido por hidrólisis; véase, por ejemplo, K. Adachi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* 1969, 27, 875–876; o a partir del compuesto R<sup>1a</sup>C(=O)CH<sub>3</sub> por la reacción de Willgerodt-Kindler; véase, por ejemplo, H. R. Darabi et al., *Tetrahedron Letters* 1999, 40, 7549–7552 y M. M. Alam and S. R. Adapa, *Synthetic Communications* 2003, 33, 59–63 y las referencias citadas en ellos; o a partir del compuesto R<sup>1a</sup>Br o R<sup>1a</sup>I mediante un acoplamiento cruzado catalizado por paladio con acetato de *tert*-butilo o malonato de dietilo seguido por hidrólisis del éster; véase, por ejemplo, W. A. Moradi and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7996–8002 y J. F. Hartwig et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12557–12565.

Puesto que la bibliografía de síntesis incluye muchos métodos de formación de amidas, los procedimientos de síntesis de los Esquemas 1 y 2 son simplemente ejemplos representativos de una amplia variedad de métodos útiles para la preparación de los compuestos de Fórmula 1. Un experto en la técnica también entiende que los cloruros de ácido de Fórmula 2 se pueden preparar a partir de ácidos de Fórmula 4 por numerosos métodos bien conocidos.

Algunos compuestos de Fórmula 1a (Fórmula 1 en donde E es E-1, A<sup>1</sup> es CHR<sup>15</sup> y W<sup>1</sup> es O), en donde R<sup>1a</sup> está enlazado a A<sup>1</sup> a través de un heteroátomo, se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de Fórmula 5 y una haloacetamida de Fórmula 6 como se muestra en el Esquema 3. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como hidruro sódico, carbonato potásico o trietilamina, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, de 0 a 80°C. La haloacetamida de Fórmula 6 se puede preparar por la reacción de una amina de Fórmula 3 con un haluro de ácido α-halocarboxílico o un ácido α-halocarboxílico o su anhídrido, análogamente a las reacciones de formación de amidas descritas en los Esquemas 1 y 2, respectivamente.

## Esquema 3



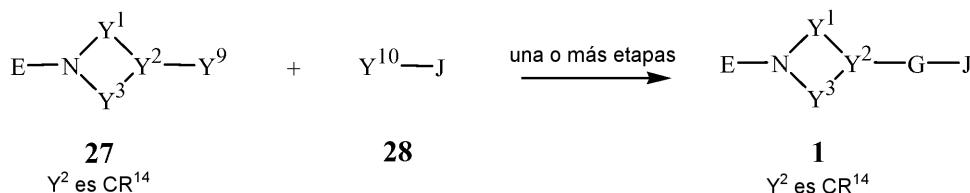
en donde A<sup>1</sup> es CHR<sup>15</sup> y W<sup>1</sup> es O

en donde R<sup>1a</sup> está enlazado a A<sup>1</sup> a través de un heteroátomo; e Y<sup>4</sup> es Cl, Br o I.

Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden preparar por la reacción de un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula 27 con un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula 28 como se muestra en el Esquema 4. Los grupos funcionales Y<sup>9</sup> e Y<sup>10</sup> se seleccionan, aunque sin limitación, de restos tales como aldehídos, cetonas, ésteres, ácidos, amidas, tioamidas, nitrilos, aminas, alcoholes, tioles, hidrazinas, oximas, amidinas, oximas de amida, olefinas, acetilenos, haluros, haluros de alquilo, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, ácidos borónicos, boronatos y similares, que bajo condiciones de reacción apropiadas, permitirán la construcción de los diversos anillos heterocíclicos G. Como ejemplo, la reacción de un compuesto de Fórmula 27, en donde Y<sup>9</sup> es un grupo tioamida, con un compuesto de Fórmula 28, en donde Y<sup>10</sup> es un grupo bromoacetilo, dará un compuesto de Fórmula 1 en donde G es un anillo de tiazol. La bibliografía de síntesis describe muchos métodos generales para formar anillos heteroaromáticos de 5 miembros (por ejemplo, de G-1 a G-48); véase, por ejemplo, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4–6, A. R. Katritzky & C. W. Rees editors, Pergamon Press, New York, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 2–4, A. R. Katritzky, C. W. Rees & E. F. Scriven editors, Pergamon Press, New York, 1996; y la serie, *The Chemistry of*

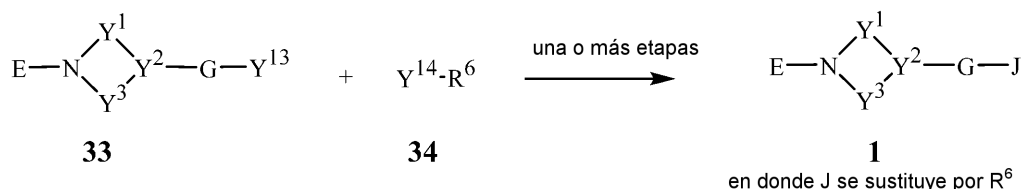
5 *Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, editor, Wiley, New York. Se ha descrito el uso de compuestos intermedios de Fórmula 27, en donde  $Y^2$  es  $C(R^{14})$  e  $Y^9$  es Br, I, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, para preparar reactivos de organozinc para usar en reacciones de acoplamiento cruzado con anillos aromáticos; véase, por ejemplo, S. Bellotte, *Synlett* 1998, 379–380 y M. Nakamura et al., *Synlett* 2005, 1794–1798. Un experto en la técnica sabe cómo seleccionar los grupos funcionales apropiados para construir el anillo heterocíclico G deseado. Los compuestos de Fórmula 28 son conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

## Esquema 4



10 Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula 33 con un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula 34 como se muestra en el Esquema 5. Los grupos funcionales  $Y^{13}$  e  $Y^{14}$  se seleccionan, aunque sin limitación, de restos tales como aldehídos, cetonas, ésteres, ácidos, amidas, tioamidas, nitrilos, aminas, alcoholes, tioles, hidrazinas, oximas, amidinas, oximas de amida, olefinas, acetilenos, haluros, haluros de alquilo, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, ácidos borónicos, boronatos y similares, que bajo condiciones de reacción apropiadas permitirán la construcción de los diversos anillos heterocíclicos J. Como ejemplo, la reacción de un compuesto de Fórmula 33, en donde  $Y^{13}$  es un resto de cloro-oxima, con un compuesto de Fórmula 34, en donde  $Y^{14}$  es un grupo vinilo, en presencia de la base proporcionará un compuesto de Fórmula 1 en donde J es una isoxazolina. La bibliografía de síntesis incluye muchos métodos generales para la formación de anillos y sistemas de anillos carbocíclico y heterocíclicos; véase, por ejemplo, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4–6, A. R. Katritzky & C. W. Rees editors, Pergamon Press, New York, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 2–4, A. R. Katritzky, C. W. Rees & E. F. Scriven editors, Pergamon Press, New York, 1996; la serie, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, editor, Wiley, New York, y *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. 2–4, Elsevier, New York. Los procedimientos generales para la cicloadición de óxidos de nitrilo con olefinas están bien documentados en la bibliografía química. Para las referencias relevantes, véanse Lee, *Synthesis* 1982, 6, 508–509 y Kanemasa et al., *Tetrahedron* 2000, 56, 1057–1064, además de las referencias citadas en ellos. Un experto en la técnica sabe cómo seleccionar los grupos funcionales apropiados para construir el anillo heterocíclico J deseado. Los compuestos de Fórmula 34 son conocidos o se pueden preparar por métodos generales conocidos en la técnica.

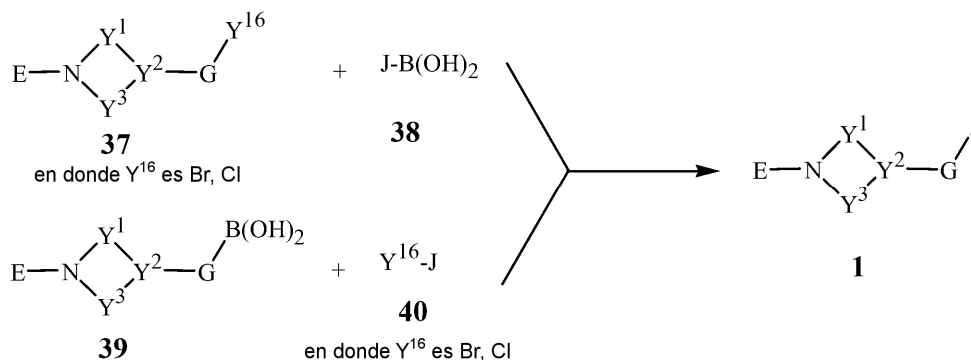
## Esquema 5



30 Una preparación alternativa de los compuestos de Fórmula 1 incluye la utilización de la reacción de Suzuki que implica un acoplamiento cruzado catalizado con paladio de un yoduro o bromuro de Fórmula 37 o 40 con un ácido borónico de Fórmula 38 o 39, respectivamente, como se muestra en el Esquema 6. Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación; un catalizador típico es tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Son adecuados disolventes tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil-éter y dioxano. La reacción de Suzuki y los procedimientos de acoplamiento relacionados ofrecen muchas alternativas para la creación del enlace G-J. Para referencias destacadas, véase por ejemplo C. A. Zifcick and D. J. Hlasta, *Tetrahedron* 2004, 60, 8991–9016. Para una revisión exhaustiva de la química del paladio aplicable a la síntesis de enlaces G-J véase J. J. Li & G. W. Gribble, editors, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, Elsevier: Oxford, U.K., 2000. Muchas variaciones de la reacción de Suzuki conocidas en la técnica son útiles para preparar los compuestos de Fórmula 1.

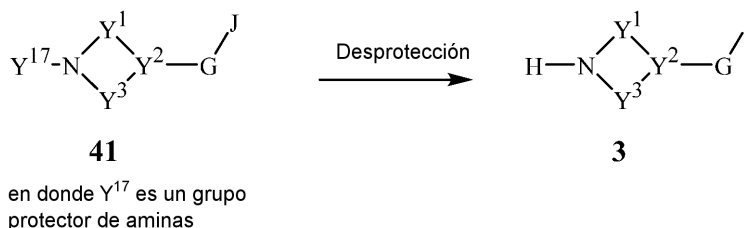
40

Esquema 6



Las aminas de Fórmula 3 se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula 41, en donde  $\text{Y}^{17}$  es un grupo protector de aminas, por una reacción de desprotección como se muestra en el Esquema 7. Una amplia gama de grupos protectores de aminas son adecuados para el método del Esquema 7 (véase, por ejemplo, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed.; Wiley: New York, 1991), y la elección de los grupos protectores adecuados será evidente para el experto en síntesis química. Después de la desprotección, la amina de Fórmula 3 se puede aislar en forma de su sal con ácido o la amina libre por métodos generales conocidos en la técnica.

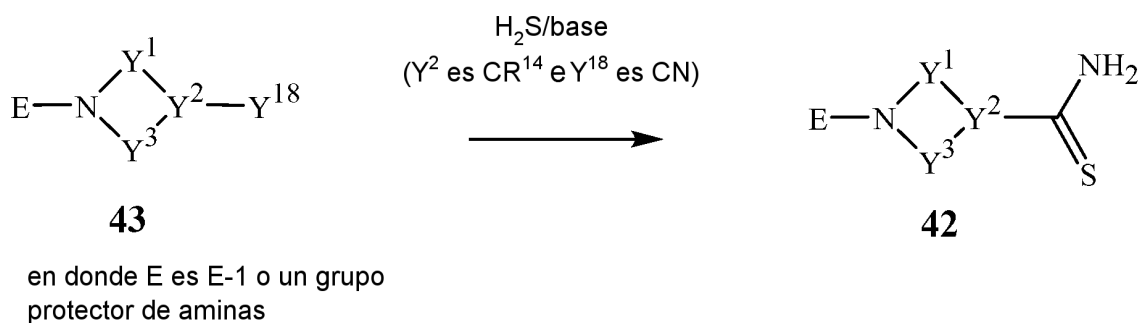
Esquema 7



Un experto en la técnica reconocerá que muchos compuestos de Fórmula 41 se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los Esquemas 4 a 6 que anteriores donde el grupo E está reemplazado por  $\text{Y}^{17}$ . De este modo, los compuestos correspondientes a las Fórmulas 27, 33, 37 y 39, en las que E está reemplazado por  $\text{Y}^{17}$ , son compuestos intermedios útiles para la preparación de un compuesto de Fórmula 1.

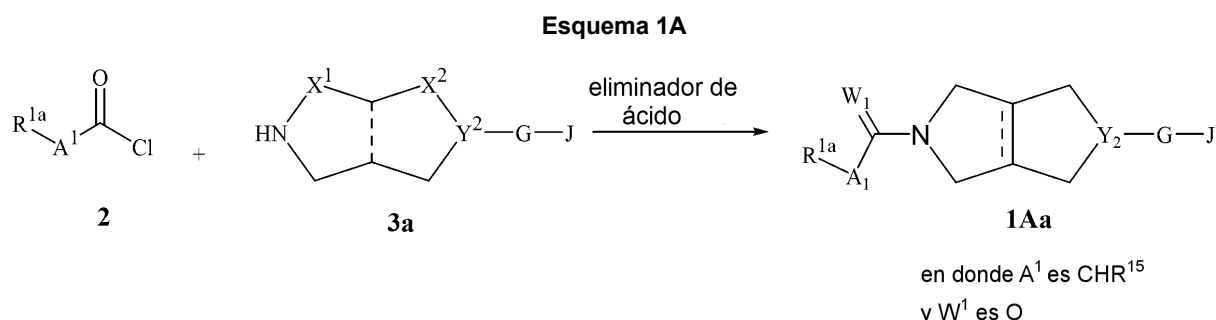
Las tioamidas de Fórmula 42 son compuestos intermedios especialmente útiles para preparar compuestos de Fórmulas 1 y 41. Una tioamida de Fórmula 42 se puede preparar por la adición de sulfuro de hidrógeno al correspondiente nitrilo de Fórmula 43 en donde  $\text{Y}^2$  es  $\text{C}(\text{R}^{14})$  e  $\text{Y}^{18}$  es un resto de nitrilo como se muestra en el Esquema 8. Los métodos del Esquema 8 se pueden llevar a cabo poniendo en contacto un compuesto de Fórmula 43 con sulfuro de hidrógeno en presencia de una amina, tal como piridina, dietilamina o dietanolamina. Alternativamente, el sulfuro de hidrógeno se puede utilizar en forma de su sal bisulfuro con un metal alcalino o amoniaco. Este tipo de reacción está bien documentado en la bibliografía, véase, por ejemplo, la patente europea EP-696581.

Esquema 8



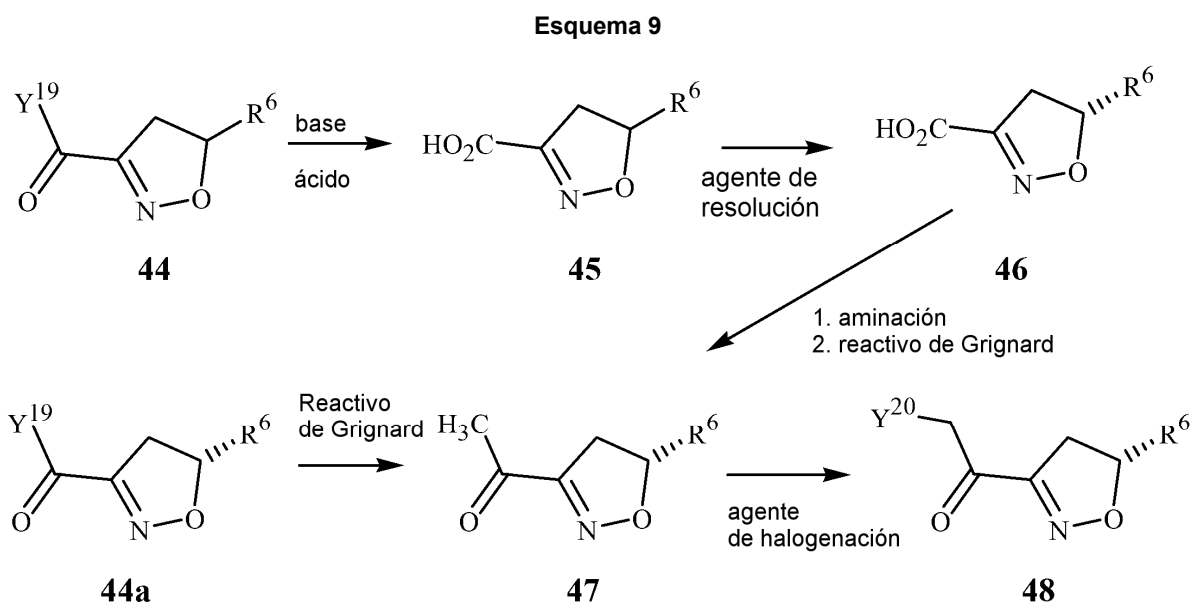
Un experto en la técnica reconocerá que los métodos del Esquema 1 al Esquema 8 también se pueden utilizar para preparar compuestos de Fórmula 1A sustituyendo el anillo heterocíclico del núcleo que se muestra para los compuestos de Fórmula 1 por el anillo heterocíclico del núcleo que se muestra para los compuestos de Fórmula 1A. Por ejemplo, el

método del Esquema 1 se puede rediseñar como Esquema 1A para ilustrar la preparación de los compuestos de Fórmula 1Aa.



5 Las halometil-isoxazolin-cetonas de Fórmula 48 también son especialmente útiles como compuestos intermedios para preparar ciertos compuestos quirales de Fórmula 1 y Fórmula 1A. Las halometil-isoxazolin-cetonas de Fórmula 48 se pueden preparar por las secuencias de reacción de múltiples etapas que se muestra en el Esquema 9.

Un experto en la técnica reconocerá que el Esquema 9 también puede practicarse sin utilizar un agente de resolución, de modo que un compuesto de Fórmula 45 se convierta directamente en un análogo racémico de Fórmula 44a que, a continuación, se puede utilizar para preparar análogos racémicos de Fórmulas 47, 48 y ciertos compuestos racémicos de Fórmula 1 y Fórmula 1A.



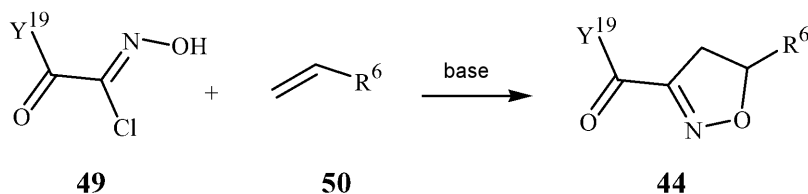
15 en donde  $Y^{19}$  es dialquilamino  $C_2-C_8$ , haloalquilamino  $C_2-C_6$ , 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo; y  $R^6$  es como se ha definido anteriormente en el Sumario de la invención.

La preparación de ácidos carboxílicos racémicos de Fórmula 45 se puede conseguir según los métodos bien conocidos de hidrólisis básica o ácida de los compuestos correspondientes de Fórmula 44, preferiblemente utilizando un ligero exceso de hidróxido sódico en un co-disolvente miscible en agua, tal como metanol o tetrahidrofurano, a aproximadamente 25 a 45°C. El producto se puede aislar ajustando el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 1 a 3 seguido de filtración o extracción, opcionalmente después de la retirada del disolvente orgánico por evaporación. Los ácidos carboxílicos racémicos de Fórmula 45 se pueden resolver por una cristalización fraccionada clásica de sales diastereoisómeras de bases amínicas quirales adecuadas, tales como cinconina, dihidrocinconina o una de sus mezclas. Es especialmente útil una mezcla de cinconina-dihidrocinconina en una relación de aproximadamente 85:15, ya que proporciona, por ejemplo, los ácidos carboxílicos de configuración (*R*) de Fórmula 46, en donde  $R^6$  es un grupo fenilo sustituido, como la sal menos soluble. Además, estas bases amínicas quirales están fácilmente disponibles a escala comercial. Las halometil-cetonas de Fórmula 48 se pueden preparar haciendo reaccionar primero las amidas correspondientes de Fórmula 44, bien como enantiómeros puros (es decir, la Fórmula 44a) o bien en mezclas racémicas o enriquecidas enantioméricamente, con un equivalente molar de un haluro de metil-magnesio (reactivo de Grignard) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tales como tetrahidrofurano y tolueno, a aproximadamente 0 a 20°C, y los productos de cetona en bruto de Fórmula 47 se pueden aislar por enfriamiento brusco con ácido acuoso, extracción y concentración. A continuación, se halogenan las cetonas en bruto de Fórmula 47 con un reactivo, tal como cloruro de sulfurilo, para obtener las clorometil-cetonas de Fórmula 48, en donde  $Y^{20}$  es Cl o bromo molecular, para obtener las bromometil-cetonas correspondientes de

Fórmula **48** en donde Y<sup>20</sup> es Br. Las halometil-cetonas de Fórmula **48** se pueden purificar por cristalización en un disolvente, tal como hexanos o metanol, o se puede utilizar sin purificación adicional en la reacción de condensación con tioamidas.

- 5 Las isoxazolinas-carboxamidas de Fórmula **44** se pueden preparar por cicloadición de los cloruros de hidroxamoilo correspondientes de Fórmula **49** con derivados de olefina de Fórmula **50**, como se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10



en donde Y<sup>19</sup> es dialquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo; y R<sup>6</sup> es como se ha definido anteriormente en el Sumario de la invención.

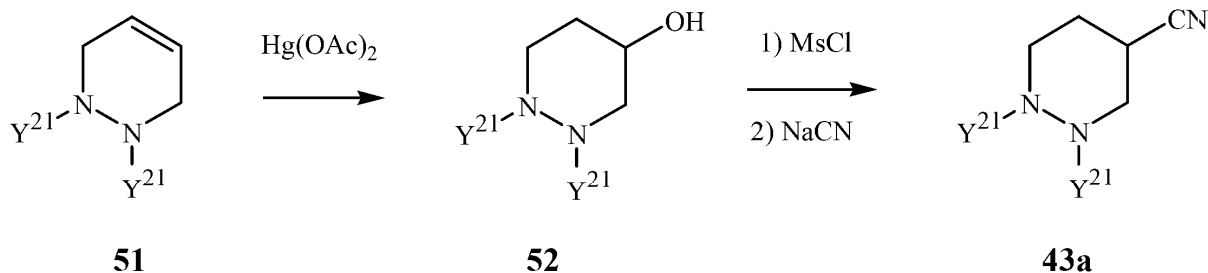
- 10 En este método, los tres componentes que reaccionan (los compuestos de Fórmulas **49** y **50** y la base) se ponen en contacto para minimizar la hidrólisis o dimerización del cloruro de hidroxamoilo de Fórmula **49**. En un procedimiento típico, la base, que puede ser una base amínica terciaria, tal como trietilamina, o una base inorgánica, tal como un carbonato, bicarbonato o fosfato de metal alcalino o alcalinotérreo, se mezcla con el derivado de olefina de Fórmula **50**, y el cloruro de hidroxamoilo de Fórmula **49** se añade gradualmente a una temperatura a la que la cicloadición transcurre a una velocidad relativamente rápida, típicamente entre 5 y 25°C. Alternativamente, la base se puede añadir gradualmente a los otros dos componentes (los compuestos de Fórmulas **49** y **50**). Este procedimiento alternativo es preferible cuando el cloruro de hidroxamoilo de Fórmula **49** es prácticamente insoluble en el medio de reacción. El disolvente en el medio de reacción puede ser agua o un disolvente orgánico inerte tal como tolueno, hexano o incluso el derivado de olefina utilizado en exceso. El producto se puede separar del co-producto sal por filtración o lavado con agua, seguido por evaporación del disolvente. El producto en bruto se puede purificar por cristalización o el producto en bruto se puede utilizar directamente en los métodos del Esquema 9. Los compuestos de Fórmula **44** son precursores útiles para las metil-cetonas correspondientes de Fórmula **47** y las halometil-cetonas de Fórmula **48**, y también son útiles para preparar los enantiómeros resueltos de los compuestos de Fórmulas **47** y **48** por hidrólisis, resolución, síntesis de metil-cetona y halogenación, como se muestra en el Esquema 9.

- 25 Los sistemas de anillos heterocíclico de 6 miembros representados en los Esquemas anteriores son conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos por el experto en la técnica. La bibliografía de síntesis describe muchos métodos generales para formar sistemas de anillos heterocíclicos de 6 miembros saturados y parcialmente insaturados. Véanse, por ejemplo, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3 and 7, A. R. Katritzky & C. W. Rees editors, Pergamon Press, New York, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 6 and 9, A. R. Katritzky, C. W. Rees & E. F. Scriven editors, Pergamon Press, New York, 1996; y la serie *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, editor, Wiley, New York. Además, en la bibliografía de síntesis original se pueden encontrar numerosos ejemplos específicos de muchos de estos sistemas de anillos por búsquedas de estructuras utilizando bases de datos electrónicas, tal como Scifinder and Bielstein, que el experto en la técnica ya conoce. Un experto en la técnica sabrá cómo seleccionar los grupos protectores y grupos funcionales apropiados para construir los anillos heterocíclicos deseados.

- 40 Por ejemplo, el compuesto ciano intermedio de ciano **43a**, en donde el heterociclo del núcleo es una hexahidropiridazina (por ejemplo, L-9 en la reivindicación 1) se puede preparar por una secuencia en tres etapas descrita en el Esquema 11. La tetrahidropiridazina **51** se hidroxila en presencia de acetato mercúrico dando el compuesto **52** (véase Vartanyan, R. S. et al. *Armianskii Khimicheskii Zhurnal* 1991, 44(4), 259). El grupo hidroxilo del compuesto **52** se puede convertir en su mesilato correspondiente y ser desplazado con un anión cianuro utilizando métodos estándares dando el compuesto **43a**. En el Ejemplo 1 de síntesis que aparece más adelante se puede encontrar una descripción detallada de estas transformaciones.



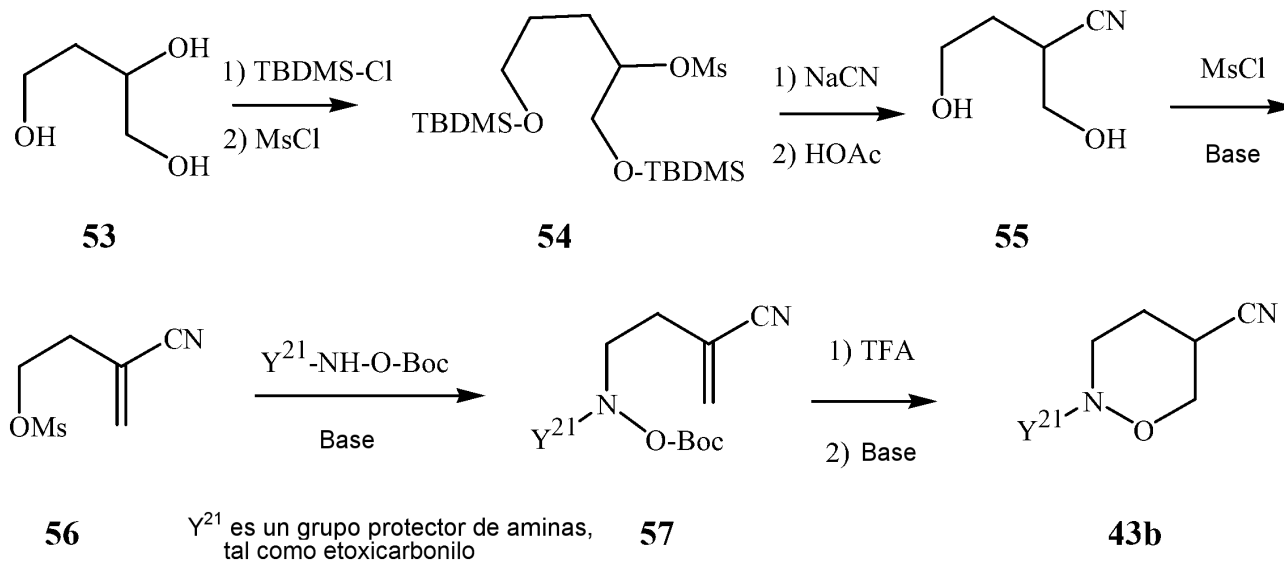
## Esquema 11



$Y^{21}$  es un grupo protector de aminas, tal como etoxicarbonilo

En un segundo ejemplo, el compuesto de ciano intermedio **43b**, en donde el heterociclo del núcleo es una tetrahidro-1,2-oxazina (por ejemplo, L-1 en la reivindicación 1) se puede preparar en ocho etapas como se describe en el Esquema 12. Los grupos hidroxilo primarios del triol **53** están protegidos, el grupo hidroxilo secundario está mesilado y desplazado por cianuro seguido por desprotección dando cianodiol **55**. La mesilación seguida por tratamiento con base da la olefina **56** y el grupo mesilo es desplazado por una *O,N*-hidroxilamina diprotectada. El grupo protector *O* se puede eliminar seguido de una ciclación catalizada con una base proporcionando un compuesto de Fórmula **43b**. Una descripción detallada de estas transformaciones se puede encontrar en el Ejemplo de síntesis 3 que aparece más adelante.

## Esquema 12



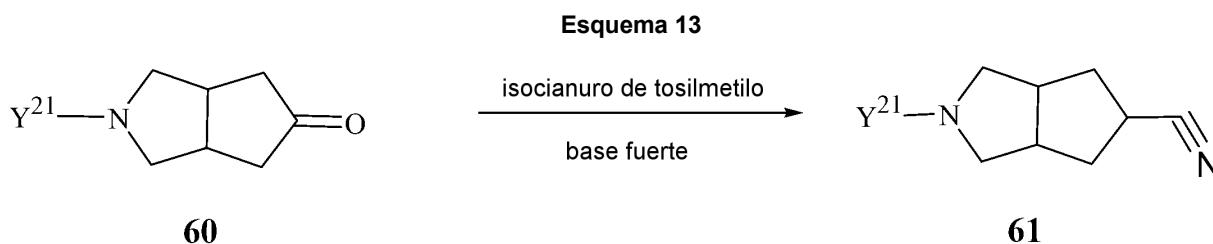
Alternativamente, las tetrahidro-1,2-oxazinas (por ejemplo, L-1 en la reivindicación 1) se pueden preparar por cicloadición de hidruro de nitrosilo o nitrosoformaldehído con dienos sustituidos, como describen Ensley, H.E. and Mahadevan, S., *Tetrahedron Lett.* 1989, 30(25), 3255, o por reacción de 1,4-dibromobutanos sustituidos con *N*-hidroxiuretano, como describen Riddell, F. G. and Williams, D. A. R., *Tetrahedron* 1974, 30(9), 1083.

Los heterociclos del núcleo, tal como tetrahidro-1,3-oxazinas (por ejemplo, L-2 en la reivindicación 1) se pueden preparar por aminometilación de compuestos de vinilo, como describen Meisel, S. L., Dickert, J. J., Jr., and Hartough, H. D., *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 4782 o por ciclización de 1,4-aminoalcoholes sustituidos con aldehídos o equivalentes de aldehídos como describen Pandey, G. et al., *Org. Lett.* 2009, 11(12), 2547 e información complementaria proporcionada en dicho texto.

Los sistemas de anillos heterocíclicos bicíclicos de núcleo representados en los Esquemas anteriores son conocidos y se pueden preparar utilizando numerosos métodos descritos en la bibliografía química. Los heterociclos de núcleo, tal como 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octanos (por ejemplo, L-60 en la reivindicación 1) se pueden obtener por métodos descritos en *J. Med. Chem.* 2009, 52, 4126-4141, publicación de patente PCT WO 2010/108628, patente de EE.UU. 7.164.019 y las referencias citadas en ellas. Adicionalmente, algunos derivados están disponibles comercialmente.

Los heterociclos de núcleo, tales como 3-azabicyclo[3.3.0]octanos (por ejemplo, L-64 en la reivindicación 1) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 13 que aparece más abajo. En este método, un compuesto de Fórmula 60 se hace reaccionar con isocianuro de tosilmetilo, como describen Cho et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20, 3565-3568 y van Leusen et al., *Organic Reactions*, 2001, 57, 417 proporcionando un compuesto de Fórmula 61. Esta reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un disolvente, tal como una mezcla de dimetoxietano (DME) y etanol, y en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de potasio. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 40°C. Algunos compuestos de Fórmula 60 están disponibles comercialmente, otros se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la Patente europea 246347, la publicación de patente PCT WO 2009/045992 y *Org. Lett.* 2002, 3983-86.

10



$\text{Y}^{21}$  es un grupo protector de nitrógeno (p. ej., Boc)

15

20

Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritas más arriba para preparar compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A pueden no ser compatibles con determinadas funcionalidades presentes en los compuestos intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupos funcionales en la síntesis contribuirá a la obtención de los productos deseados. El uso y la elección de los grupos protectores será evidente para un experto en síntesis química (véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed.; Wiley: New York, 1991). Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo determinado como se describe en cualquier esquema individual, puede que sea necesario realizar etapas de síntesis habituales adicionales no descritas con detalle para completar la síntesis de los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A. Un experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario realizar una combinación de las etapas ilustradas en los esquemas anteriores en un orden diferente al implicado por la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A.

25

Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A y los compuestos intermedios descritos en la presente memoria pueden ser sometidos a varias reacciones electrófilas, nucleófilas, por radicales, organometálicas, de oxidación y reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

30

35

Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica que utilice la descripción precedente puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los ejemplos siguientes se deben considerar como meramente ilustrativos y en modo alguno no limitativos de la descripción. Las etapas que se muestran en los ejemplos siguientes ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación de síntesis global, y es posible que el material de partida para cada etapa no se haya preparado necesariamente mediante una serie preparatoria determinada cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos o etapas. Los porcentajes son en peso, salvo para las mezclas de disolventes para cromatografía o cuando se indique lo contrario. Las partes y porcentajes para las mezclas de disolventes para cromatografía son en volumen, salvo que se indique lo contrario. Los datos de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se dan en ppm en campo descendente a partir del tetrametilsilano; "s" significa singulete, "m" significa multiplete.

### Ejemplo 1

Preparación de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahydro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

Etapas A: Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-N,N-dimetil-3-isoxazolcarboxamida

40

45

A un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con un agitador mecánico, termómetro y embudo de adición se añadió cloruro de 2-(dimetilamino)-N-hidroxi-2-oxoetanimidilo (94,0 g, 0,62 mol) y 2,6-difluoroestireno (84,0 g, 0,60 mol) en clorobenceno (275 g). La mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C y a continuación se añadió bicarbonato potásico (70 g, 0,70 mol) en agua (350 mL) gota a gota durante 1 h mientras se mantenía la temperatura entre 10 y 15°C. Cuando el análisis por cromatografía de gases de la mezcla de reacción mostró aproximadamente un 3% de cloruro de 2-(dimetilamino)-N-hidroxi-2-oxo-etanimidoilo restante, se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (300 mL) y se concentró bajo presión reducida. Se añadió tolueno al residuo resultante y la mezcla se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (144 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,1 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 6,0 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,35 (m, 1H).

Etapa B: Preparación de 1-(4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil)etanona

A un matraz de 1 L equipado con un termómetro y embudo de adición se añadió 5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-*N,N*-dimetil-3-isoxazolcarboxamida (es decir, el producto de la etapa A) (80,0 g, 0,31 mol) y tolueno (320 mL). La mezcla de reacción se enfrió a -5°C y se añadió bromuro de metil-magnesio (3,0 M en tetrahidrofurano, 120 mL, 0,36 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura entre -10 y -5°C. Cuando el análisis por cromatografía de gases de la mezcla de reacción mostró aproximadamente 2% de 5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-*N,N*-dimetil-3-isoxazolcarboxamida restante, la mezcla de reacción se vertió en una solución agitada de ácido clorhídrico concentrado (80 mL) y agua (320 mL) manteniendo la temperatura entre 10 y 30°C. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (80 mL) y a continuación se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se cristalizó en hexanos (100 mL), se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó en un horno de vacío durante una noche a 23°C proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido céreo blancuzco (65 g) que fundía a 47–50°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,6 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,3 (m, 1H).

Etapa C: Preparación de 2-bromo-1-(4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil)etanona

A un matraz de 500 mL equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y lavador de gases se añadió 1-(4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil)etanona (es decir, el producto de la etapa B) (60,0 g, 0,27 mmol) y diclorometano (130 mL). La mezcla de reacción se calentó a 33°C y a continuación se añadió bromo (39,2 mL, 0,24 mol) en diclorometano (100 mL) gota a gota a través del embudo de adición. Después que se habían añadido aproximadamente 5 mL de la solución de bromo/diclorometano, se detuvo la adición y la mezcla de reacción se agitó a 33°C durante aproximadamente 10 minutos, durante los cuales el color de la mezcla de reacción cambió de rojo a amarillo. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C y a continuación la solución de bromo/diclorometano restante se añadió gota a gota durante 90 minutos. Después que se completó la adición, la mezcla de reacción se lavó con una solución de bisulfato sódico acuoso (3,5 g en 100 mL de agua). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, se añadieron hexanos, y el precipitado sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido pardo (73 g), que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa D: Preparación de tetrahidro-4-hidroxi-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo

Una mezcla de 3,6-dihidro-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo (25,0 g, 0,11 mol) y acetato mercúrico (52,4 g, 0,165 mol) en tetrahidrofurano (100 mL) y agua (100 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución de hidróxido sódico (3 M en agua, 155 mL), con enfriamiento al baño maría, seguido de la adición lenta de borohidruro de sodio (0,5 M en agua) en hidróxido sódico (3 M en agua). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, se añadió cloruro sódico y se decantaron las fases líquidas. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (2x). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (19,25 g), que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa E: Preparación de 4-cianotetrahidro-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo

A una solución de tetrahidro-4-hidroxi-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo (19,0 g, 0,077 mol) (es decir, el producto de la etapa D) en diclorometano (150 mL) enfriada por un baño de hielo, se añadió trietilamina (15 mL, 0,108 mol), seguida de cloruro de metano-sulfonilo (7,15 mL, 0,0924 mol) en diclorometano (50 mL) durante un período de 1,5 h mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 8°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico (2 M en agua) (2x), agua (2x), se seco sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite amarillo (aproximadamente 0,077 mol) y cianuro de sodio (15,0 g, 0,308 mol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (350 mL) se agitó a 70°C durante 20 h. Se añadió más cianuro de sodio (5 g, 0,103 mol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante otras 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua, se extrajo con dietil-éter (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo claro. El aceite amarillo se adsorbió en Celite® (adyuvante de filtración tierra de diatomeas) y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de 10% a 60% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) proporcionando el compuesto del epígrafe (5,5 g).

Etapa F: Preparación de 4-(aminotioxometil)tetrahidro-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo

Una mezcla de 4-cianotetrahidro-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo (es decir, el producto de la etapa E) (5,5 g, 0,024 mol) y tioacetamida (5,5 g, 0,073 mol) en ácido trifluoroacético (aproximadamente 10 mL) se calentó a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se repartió entre agua y dietil-éter (aproximadamente 30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dietil-éter (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (aproximadamente 30 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo

presión reducida par dar un aceite naranja. El aceite se adsorbió en Celite® (adyuvante de filtración tierra de diatomeas) y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 25% a 60% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo (3,97 g).

5 Etapa G: Preparación de 4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahydro-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo

10 Una mezcla de 4-(aminotioxometil)tetrahydro-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo (es decir, el producto de la etapa F) (2,58 g, 0,0089 mol) y 2-bromo-1-(4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil)etanona (es decir, el producto de la etapa C) (2,63 g, 0,0086 mol) en metanol (20 mL) se calentó cuidadosamente a 35°C. No se observó desprendimiento de calor y se aumentó la temperatura hasta 45 a 50°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con acetato de sodio acuoso (0,73 g en aproximadamente 20 mL de agua). La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (3x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (4,18 g), que se utilizó sin purificación.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,2-1,4 (m, 6H), 1,95-2,1 (m, 1H) 2,1-2,2 (m, 1H), 3,0-3,3 (m, 2H), 3,3-3,45 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,7-3,85 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 4H), 4,3-4,7 (m, 2H), 6,0-6,15 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,69 (s, 1H).

15 Etapa H: Preparación de 4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropiridazina

20 Una mezcla de 4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahydro-1,2-piridazindicarboxilato de 1,2-dietilo (es decir, el producto de la etapa G) (4,09 g, 0,0083 mol) e hidróxido de potasio (2,32 g, 0,0414 mol) en etanol (50 mL) y agua (5 mL) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, acidificó por adición de ácido clorhídrico concentrado y a continuación se calentó hasta aproximadamente 70°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó por adición de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material resultante se extrajo con dietil-éter (3x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida hasta obtener un aceite de color canela (2,99 g). El aceite se adsorbió en Celite® (adyuvante de filtración tierra de diatomeas) y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 5% a 100% de metanol en cloroformo como eluyente) proporcionando el compuesto del epígrafe (1,275 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,75-1,90 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 1H), 3,05-3,30 (m, 4H), 3,30-3,45 (m, 1H), 3,45-3,65 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 5,90-6,05 (m, 1H), 6,75-6,90 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 1H), 7,58 (s, 1H).

30 Etapa I: Preparación de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahydro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

35 Una mezcla de 4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropiridazina (es decir, el producto de la etapa H) (0,29 g, 0,83 mmol), ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-acético (0,19 g, 0,91 mmol) y *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (0,19 g, 0,91 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió más diclorometano a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con diclorometano. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se cargó en una placa de cromatotrón (4 mm). La placa se eluyó con diclorometano, seguido de un gradiente de 0,5% a 2% de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se purificaron todavía más por HPLC utilizando una columna Alltima C18 (250 x 22 mm), se hizo un seguimiento a una longitud de onda de 225 nm y se eluyó con metanol al 60% y ácido 2,2,2-trifluoroacético al 0,1% en agua proporcionando el compuesto del epígrafe (69 mg), un compuesto de la presente invención.

40 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz; -40°C, CD<sub>3</sub>CN): δ 1,95-2,10 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 5,25-5,45 (m, 2H), 6,10-6,20 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,43-7,55 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).

## Ejemplo 2

45 Preparación de 1-[2-acetil-4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahydro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

50 Una mezcla de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahydro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (es decir, el producto del Ejemplo 1) (0,24 g, 0,44 mmol) en anhídrido acético (2 mL) se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-100% de acetato de etilo en hexano como eluyente) proporcionando el compuesto del epígrafe (150 mg), un compuesto de la presente invención, en forma de una espuma oscura.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,00-2,38 (m, 8H), 2,85-3,90 (m, 5H), 4,30-4,80 (m, 2H), 4,90-5,10 (m, 2H), 6,02-6,15 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,85-6,98 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,75 (s, 1H).

### Ejemplo 3

5 Preparación de 1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2H-1,2-oxazin-2-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

Etapa A: Preparación de 2,2,3,3,10,10,11,11-octametil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-ol

10 A una solución enfriada en un baño de hielo de 1,2,4-butanotriol (12,0 g, 0,113 mol) e imidazol (38,42 g, 0,565 mol) en *N,N*-dimetilformamida (120 mL) se añadió *t*-butildimetilclorosilano (35,83 g, 0,238 mol) en porciones durante 5 – 10 min. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (aproximadamente 200 mL) y dietil-éter (aproximadamente 200 mL). Las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo dos veces con dietil-éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (200 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (38,09 g), que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de 6-metilsulfoniloxi-2,2,3,3,10,10,11,11-octametil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecano

15 A una solución de 2,2,3,3,10,10,11,11-octametil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-ol (es decir, el producto de la etapa A) (36,31 g, 0,109 mol) en diclorometano (300 mL) enfriada a aproximadamente 0°C bajo nitrógeno, se añadió trietilamina (22,8 mL, 0,163 mol), seguida por la adición gota a gota de una solución de cloruro de metanosulfonilo (10,14 mL, 0,13 mol) en diclorometano (100 mL), manteniendo la mezcla de reacción por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y a continuación se lavó con ácido cítrico (aproximadamente 200 mL, 10%), agua (aproximadamente 200 mL) y bicarbonato de sodio (aproximadamente 200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo (42,16 g) que se utilizó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00-0,15 (m, 12H), 0,90 (s, 18H), 1,90 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 4H), 4,80 (m, 1H).

Etapa C: Preparación de 4-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-2-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]metil]butanonitrilo

25 Una mezcla de 6-metilsulfoniloxi-2,2,3,3,10,10,11,11-octametil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecano (es decir, el producto de la etapa B) (59,29 g, 0,144 mol) y cianuro de sodio (15,55 g, 0,317 mol) en DMSO se calentó a 90°C (utilizando un baño de aceite) durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (500 mL) y la mezcla se extrajo con dietil-éter (4 x 250 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo oscuro (48,86 g). El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo, seguido de un gradiente 1-4% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando el compuesto del epígrafe (150 mg), un compuesto de la presente invención, en forma de una espuma oscura. Se reunieron las fracciones mixtas con las mezclas de un experimento anterior (peso total 19 g) y se purificaron por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe (aproximadamente 11 g).

Etapa D: Preparación de 2-ciano-1,4-butanodiol

40 Una solución de 4-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-2-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]metil]butanonitrilo (14,29 g, 0,041 mol) en tetrahidrofurano (15 mL), agua (15 mL) y ácido acético (45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se concentró hasta sequedad dando el compuesto del epígrafe con un rendimiento cuantitativo que se utilizó sin purificación.

Etapa E: Preparación de 4-metilsulfoniloxi-2-(hidroximetil)butanonitrilo

45 A una solución de 2-ciano-1,4-butanodiol (6,36 g, 0,055 mol) (es decir, el producto de la etapa D) en diclorometano (70 mL) enfriada hasta 0°C bajo nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (10,27 mL, 0,133 mol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina en diclorometano (30 mL) durante aproximadamente 1 h, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 5°C. Una vez completada la adición y determinado el final de la reacción por RMN, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico frío (1 M, aproximadamente 50 mL), agua (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida proporcionando un aceite amarillo (11,96 g).

50 Una mezcla del aceite amarillo (11,96 g, 0,044 mol) en diclorometano (50 mL) se enfrió en un baño de hielo y a continuación se añadió lentamente trietilamina (7,4 mL, 0,053 mol). Cuando se completó la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó dos veces con ácido clorhídrico (2 M, 20 mL), agua (20 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de

sodio (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (6,87 g) que se utilizó sin purificación.

Etapa F: Preparación de carbonato de 1,1-dimetiletilo y (etoxicarbonil)azanilo

5 Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina (111,2 g, 1,6 mol), cloroformiato de etilo (153 mL, 1,6 mol) y carbonato sódico (250 g, 2,4 mol) en agua (750 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó por la adición de ácido clorhídrico (6 M) y a continuación se extrajo con dietil-éter (5 x 500 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida proporcionando un aceite de color rojo-canela (94,22 g). El aceite resultante (24,79 g, 0,236 mol) se reunió con dicarbonato de di-*t*-butilo (51,53 g, 90,24 mol) y trietilamina (1 mL) en tolueno y se calentó a 70°C durante aproximadamente 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro (45,9 g) que se utilizó sin purificación.

Etapa G: Preparación de carbonato de (3-ciano-3-buten-1-il)(etoxicarbonil)azanilo y 1,1-dimetiletilo

15 Una mezcla de 4-metilsulfoniloxi-2-(hidroximetil)-butanonitrilo (es decir, el producto de la etapa E) (6,87 g, 0,039 mol), carbonato de 1,1-dimetiletilo y (etoxicarbonil)azanilo (7,65 g, 0,037 mol) (es decir, el producto de la etapa F) y carbonato potásico (10,21 g, 0,074 mol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL) y se extrajo con dietil-éter (3 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL) y se concentraron hasta obtener un aceite de color canela claro (10,05 g). El aceite se adsorbió en Celite® (adyuvante de filtración tierra de diatomeas) y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-100% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente). Las fracciones apropiadas se reunieron proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo (3,78 g).

Etapa H: Preparación de 5-cianotetrahidro-2*H*-1,2-oxazina-2-carboxilato de etilo

25 Una solución de carbonato de (3-ciano-3-buten-1-il)(etoxicarbonil)azanilo y 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto de la etapa G) y ácido trifluoroacético (3 mL) en diclorometano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite de color canela. El aceite se reunió con carbonato potásico (3,6 g, 0,026 mol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) y se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta casi sequedad. Se añadieron metanol y diclorometano y los sólidos precipitados se retiraron por filtración. El sólido resultante se adsorbió en Celite® (adyuvante de filtración tierra de diatomeas) y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color canela claro (0,645 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (m, 3H), 1,90-2,15 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,00-4,18 (m, 2H), 4,18-4,28 (m, 2H).

Etapa I: Preparación de 5-(aminotioxometil)tetrahidro-2*H*-1,2-oxazina-2-carboxilato de etilo

35 Una mezcla de 5-cianotetrahidro-2*H*-1,2-oxazina-2-carboxilato de etilo (es decir, el producto de la etapa H) (0,63 g, 0,0034 mol) y tioacetamida (0,72 g, 0,0096 mol) en ácido trifluoroacético (aproximadamente 2 mL) se agitó a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con dietil-éter (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite anaranjado (aproximadamente 0,76 g). El aceite resultante se adsorbió en Celite® (adyuvante de filtración tierra de diatomeas) y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de 25% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,19 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (m, 3H), 1,85-2,00 (m 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,3-3,43 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 3H), 4,15-4,22 (m, 2H), 7,95 (s ancho, 1H), 8,08 (s ancho, 1H).

45 Etapa J: Preparación de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2*H*-1,2-oxazina-2-carboxilato de etilo

50 Una solución de 5-(aminotioxometil)tetrahidro-2*H*-1,2-oxazina-2-carboxilato de etilo (es decir, el producto de la etapa I) (0,19 g, 0,87 mmol) y 2-bromo-1-(4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil)etanona (el producto del Ejemplo 1, etapa C) (0,264 g, 0,87 mmol) en metanol (2 mL) se calentó a 50°C durante 1 h. El metanol se retiró bajo presión reducida y el material resultante se repartió entre acetato sódico (10%, 5 mL) y dietil-éter (5 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil-éter (2x). Las fracciones orgánicas se concentraron bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color canela pálido (0,383 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (m, 3H), 2,07-2,17 (m 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 3H), 3,75-3,88 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 1H), 6,03-6,12 (m, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,70 (s, 1H).

Etapa K: Preparación de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2H-1,2-oxazina

- 5 Una solución de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2H-1,2-oxazina-2-carboxilato de etilo (es decir, el producto de la etapa J) (0,30 g, 0,71 mmol) e hidróxido de potasio (0,20 g, 3,50 mmol) en etanol (10 mL) y agua (1 mL) se calentó a reflujo durante 20 h y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó por adición de ácido clorhídrico concentrado, se calentó a 70°C durante aproximadamente 20 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente y a continuación se alcalinizó por adición de hidróxido sódico (1%). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y se concentraron los extractos orgánicos reunidos bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo (0,235 g) que se utilizó sin purificación.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,00-2,15 (m 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 3,20-4,35 (m, 7H), 4,8-5,8 (m ancho, 1H), 6,02-6,12 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,68 (s, 1H).

- 15 Etapa L: Preparación de 1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2H-1,2-oxazin-2-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

- 20 Una mezcla de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2H-1,2-oxazina (es decir, el producto de la etapa K) (0,235 g, 0,67 mmol), ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-acético (0,154 g, 0,74 mmol) y *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (0,152 g, 0,74 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano y el subproducto de urea se retiró por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener una espuma de color amarillo claro (0,42 g). La espuma resultante se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cargó en una placa de cromatotrón (2 mm) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano dando el compuesto del epígrafe, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido espumoso incoloro (0,101 g).

- 25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,05-2,20 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 4H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,02-6,12 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,85-6,98 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,72 (s, 1H).

#### Ejemplo 4

- 30 Preparación de 1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

Etapa A: Preparación de 5-(aminotioxometil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 35 A una solución agitada del éster hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,8 g, 22,55 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 mL) enfriada a 0°C se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (4,8 g, 26,97 mmol) en THF (40 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió hasta 0°C y a continuación se añadió gota a gota una solución de amoniaco en metanol (saturada). La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de presión, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró bajo presión reducida. El material resultante se repartió entre acetato de etilo (150 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material obtenido se trituró con éter de petróleo y se filtró proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido blanco (3,4 g) y que fundía a 188,1-190,2°C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,59 (s, 2H), 3,7-4,0 (m, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,01-3,36 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

Etapa B: Preparación de 2-cloro-1-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]etanona

- 45 A una solución agitada de 1,3-dicloro-2-propanona (10,0 g, 78,74 mmol) en dietil-éter y ácido clorhídrico (2 M en dietil-éter, 100 mL) enfriada a 0°C se añadió gota a gota éster 1,1-dimetiletilico del ácido nitroso (8,11 g, 78,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener un semisólido blanco. El sólido se trituró con éter de petróleo y 1-clorobutano (2:1) y se filtró proporcionando cloruro de 3-cloro-*N*-hidroxi-2-oxopropanimidoilo en forma de un sólido blanco (7,0 g) que fundía a 98,0-99,3°C.

- 50 A una solución agitada de cloruro de 3-cloro-*N*-hidroxi-2-oxopropanimidoilo (0,89 g, 5,71 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió 2-etenil-1,3-difluorobenceno (1,0 g, 7,14 mmol) y bicarbonato de sodio (1,8 g, 2,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se concentró bajo presión reducida y el material resultante se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se trituró con éter de petróleo y se filtró proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido blanco (1,1 g) que fundía a 82,1-83,4°C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3-7,4 (m, 1H), 6,9-6,98 (m, 2H), 6,1-6,18 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,31-3,4 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa C: Preparación de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5 A una solución agitada de 5-(aminotioxometil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto de la etapa A) (0,5 g, 18,42 mmol) en cloroformo (20 mL) se añadió 2-cloro-1-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]etanona (es decir, el producto de la etapa B) (0,478 g, 18,42 mmol) y piridina (0,29 g, 37,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (100 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol al 1%/cloroformo como eluyente) proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido blanco (0,7 g) que fundía a 78,9-80,2°C.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 3H), 5,99-6,03 (m, 1H), 3,39-3,78 (m, 10H), 3,04 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa D: Preparación de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol

20 A una solución agitada de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto de la etapa C) (0,6 g, 1,26 mmol) en diclorometano (15 mL) enfriado hasta 0°C se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26,93 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 3 h y a continuación se concentró bajo presión reducida. El material resultante se disolvió en agua (50 mL) y se alcalinizó por adición de hidróxido sódico (10%) a pH 12 y a continuación se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron bajo presión reducida proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido gomoso blanco (0,42 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,23-7,31 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 3H), 5,98-6,05 (m, 1H), 3,49-3,71 (m, 4H), 3,37-3,40 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 4H).

Etapa E: Preparación de cloruro de (5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)acetilo

30 A una solución agitada de ácido (5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)acético (0,0885 g, 0,4255 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,108 g, 0,851 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 2 h y a continuación se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (0,096 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,38 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Etapa F: Preparación de 1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

35 A una solución agitada de 5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol (es decir, el producto de la etapa D) (0,16 g, 0,4255 mmol) en cloroformo (20 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,086 g, 0,851 mmol) y cloruro de (5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)acetilo (es decir, el producto de la etapa E) (0,096 g, 0,4255 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró bajo presión reducida. El material resultante se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (100 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL) y se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna (con metanol al 5%/cloroformo como eluyente) proporcionando el producto del epígrafe, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido blanco (0,18 g).

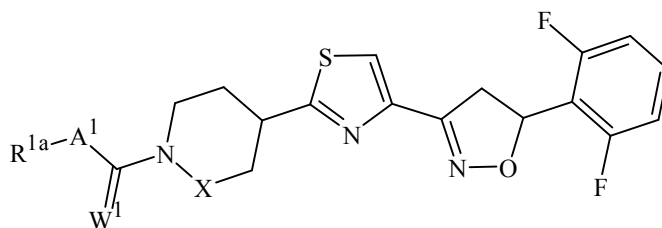
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27-7,28 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,0-6,03 (m, 1H), 4,81-4,93 (q, 2H), 3,5-3,88 (m, 10H), 3,1-3,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

45 Por los procedimientos descritos en la presente memoria, junto con los métodos conocidos en la técnica, se pueden preparar los siguientes compuestos recogidos en las Tablas que aparecen más abajo. En las Tablas que aparecen a continuación se utilizan las abreviaturas siguientes: *t* significa terciario, *s* significa secundario, *n* significa normal, *i* significa iso, *c* significa ciclo, Ac significa acetilo (es decir, -C(=O)CH<sub>3</sub>), Me significa metilo, Et significa etilo y Ph significa fenilo.

50



Tabla 1

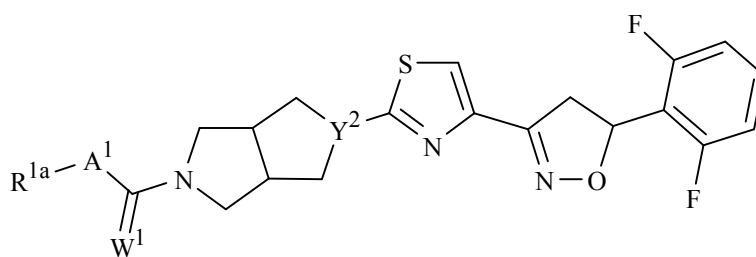


A <sup>1</sup> es CH <sub>2</sub> , W <sup>1</sup> es O y X es O.	A <sup>1</sup> es CH <sub>2</sub> , W <sup>1</sup> es O y X es O.
R <sup>1a</sup>	R <sup>1a</sup>
Ph	3-etilfenilo
2-metilfenilo	3-(CF <sub>3</sub> )fenilo
2-clorofenilo	2,5-diclorofenilo
2-bromofenilo	5-bromo-2-clorofenilo
3-clorofenilo	2-cloro-5-metilfenilo
3-bromofenilo	2,5-dietilfenilo
3-yodofenilo	3-metilpirazol-1-ilo
3-metilfenilo	3-cloropirazol-1-ilo
2-cloro-5-(CF <sub>3</sub> )fenilo	3-bromopirazol-1-ilo
2,5-dibromofenilo	3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
2-bromo-5-metilfenilo	3,5-dimetilpirazol-1-ilo
2-bromo-5-(CF <sub>3</sub> )fenilo	3-cloro-5-metilpirazol-1-ilo
5-cloro-2-metilfenilo	3-bromo-5-metilpirazol-1-ilo
5-bromo-2-metilfenilo	3,5-dietilpirazol-1-ilo
2,5-dimetilfenilo	5-etil-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
2-metil-5-(CF <sub>3</sub> )fenilo	3,5-bis-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
3-etil-5-metilpirazol-1-ilo	3-cloro-5-(CF <sub>3</sub> )-pirazol-1-ilo
5-metil-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	3,5-dibromotriazol-1-ilo
5-metil-3-(C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> )pirazol-1-ilo	3-cloro-5-metiltriazol-1-ilo
5-cloro-3-metilpirazol-1-ilo	3-bromo-5-metiltriazol-1-ilo
3,5-dicloropirazol-1-ilo	3-(CF <sub>3</sub> )-5-clorotriazol-1-ilo
5-cloro-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	3-(CF <sub>3</sub> )-5-bromotriazol-1-ilo
5-bromo-3-metilpirazol-1-ilo	3,5-bis(CF <sub>3</sub> )triazol-1-ilo
3,5-dibromopirazol-1-ilo	
5-bromo-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	
A <sup>1</sup> es CH <sub>2</sub> , W <sup>1</sup> es O y X es O.	
R <sup>1a</sup>	
3-bromo-5-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	
3-metil-5-(CF <sub>3</sub> )-pirazol-1-ilo	
3,5-dibromopirazol-1-ilo	
3,5-diclorotriazol-1-ilo	
3-metil-5-clorotriazol-1-ilo	
3-metil-5-bromotriazol-1-ilo	
3-cloro-5-(CF <sub>3</sub> )triazol-1-ilo	
3-bromo-5-(CF <sub>3</sub> )triazol-1-ilo	

5 La presente descripción también incluye la Tabla 1b, que está estructurada de la misma manera que la Tabla 1 que anterior, excepto que el encabezamiento de la Tabla 1 (es decir, “A<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, W<sup>1</sup> es O y X es O”) está reemplazado por encabezamiento que se muestra más abajo y R<sup>1a</sup> se define como en la Tabla 1 anterior. Por ejemplo, en la Tabla 1b el encabezamiento es “A<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, W<sup>1</sup> es O y X es NH” y R<sup>1a</sup> es como se define en la Tabla 1 anterior. De este modo, la primera entrada de la Tabla 1b describe específicamente un compuesto de Fórmula 1, en donde A<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, W<sup>1</sup> es O, X es NH y R<sup>1a</sup> es fenilo.

Encabezamiento de la tabla	A <sup>1</sup>	W <sup>1</sup>	X
1b	CH <sub>2</sub>	O	NH

Tabla 1A



A <sup>1</sup> es CH <sub>2</sub> , W <sup>1</sup> es O e Y <sup>2</sup> es N. R <sup>1a</sup>	A <sup>1</sup> es CH <sub>2</sub> , W <sup>1</sup> es O e Y <sup>2</sup> es N. R <sup>1a</sup>
Ph	3-etilfenilo
2-metilfenilo	3-(CF <sub>3</sub> )fenilo
2-clorofenilo	2,5-diclorofenilo
2-bromofenilo	5-bromo-2-clorofenilo
3-clorofenilo	2-cloro-5-metilfenilo
3-bromofenilo	2,5-dietilfenilo
3-iodofenilo	3-metilpirazol-1-ilo
3-metilfenilo	3-cloropirazol-1-ilo
2-cloro-5-(CF <sub>3</sub> )fenilo	3-bromopirazol-1-ilo
2,5-dibromofenilo	3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
2-bromo-5-metilfenilo	3,5-dimetilpirazol-1-ilo
2-bromo-5-(CF <sub>3</sub> )fenilo	3-cloro-5-metilpirazol-1-ilo
5-cloro-2-metilfenilo	3-bromo-5-metilpirazol-1-ilo
5-bromo-2-metilfenilo	3,5-dietilpirazol-1-ilo
2,5-dimetilfenilo	5-etil-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
2-metil-5-(CF <sub>3</sub> )fenilo	3,5-bis-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
3-etil-5-metilpirazol-1-ilo	3-cloro-5-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
5-metil-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	3,5-dibromotriazol-1-ilo
5-metil-3-(C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> )pirazol-1-ilo	3-cloro-5-metilpirazol-1-ilo
5-cloro-3-metilpirazol-1-ilo	3-bromo-5-metilpirazol-1-ilo
3,5-dicloropirazol-1-ilo	3-(CF <sub>3</sub> )-5-clorotriazol-1-ilo
5-cloro-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	3-(CF <sub>3</sub> )-5-bromotriazol-1-ilo
5-bromo-3-metilpirazol-1-ilo	3,5-bis(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo
3,5-dibromopirazol-1-ilo	
5-bromo-3-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	
3-bromo-5-(CF <sub>3</sub> )pirazol-1-ilo	

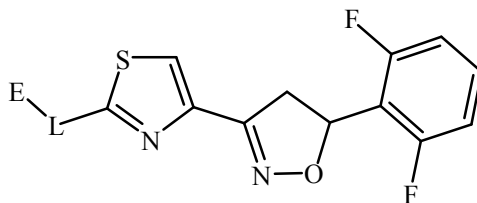
A <sup>1</sup> es CH <sub>2</sub> , W <sup>1</sup> es O e Y <sup>2</sup> es N. R <sup>1a</sup>	A <sup>1</sup> es CH <sub>2</sub> , W <sup>1</sup> es O e Y <sup>2</sup> es N. R <sup>1a</sup>
3-metil-5-(CF <sub>3</sub> )-pirazol-1-ilo	
3,5-dibromopirazol-1-ilo	
3,5-diclorotriazol-1-ilo	
3-metil-5-clorotriazol-1-ilo	
3-metil-5-bromotriazol-1-ilo	
3-cloro-5-(CF <sub>3</sub> )triazol-1-ilo	
3-bromo-5-(CF <sub>3</sub> )triazol-1-ilo	

La presente descripción incluye también la Tabla 1Ab que está estructurada de la misma manera que la Tabla 1A anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 1A (es decir, “A<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, W<sup>1</sup> es O e Y<sup>2</sup> es N”) está reemplazado por el encabezamiento respectivo que se muestra más abajo y R<sup>1a</sup> se define como en la Tabla 1A anterior. En la Tabla 1Ab el encabezamiento es “A<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, W<sup>1</sup> es O e Y<sup>2</sup> es CH” y R<sup>1a</sup> es como se define en la Tabla 1A anterior. Por tanto, la primera entrada de la Tabla 1Ab describe específicamente un compuesto de Fórmula 1A, en donde A<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>, W<sup>1</sup> es O, Y<sup>2</sup> es CH y R<sup>1a</sup> es fenilo.

Encabezamiento de la tabla	A <sup>1</sup>	W <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>
1Ab	CH <sub>2</sub>	O	CH

Tabla 2

En la Tabla 2 la estructura L apropiada de la reivindicación 1 está unida al tiazol de la Tabla 2 genérica en la que el enlace con el asterisco (\*) está conectado al valor E apropiado (que se encuentra debajo de la Tabla 2f) y “T” está unido a la posición 2 del anillo de tiazol. Por ejemplo, el primer compuesto que se muestra en la lista de la Tabla 2 es un compuesto de Fórmula 1, en donde E es E-1a, L es L-1, R<sup>14</sup> es H y no hay ningún valor para R<sup>23</sup>.



E es E-1a.	L	R <sup>14</sup>	R <sup>23</sup>
	L-1	H	-
	L-2	H	-
	L-9	H	-
	L-2	2-Me	-
	L-60	H	-
	L-64	H	-

La presente descripción incluye también las Tablas 2b a 2f, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 2 anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 2 (es decir, “E es E-1a”) está reemplazado por el encabezamiento respectivo que se muestra más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 2b el encabezamiento es “E es E-1b” y R<sup>14</sup> y R<sup>23</sup> son como se han definido en la Tabla 2 anterior. Por tanto, la primera entrada de la Tabla 2b describe específicamente un compuesto de Fórmula 1 en donde E es E-1b, L es L-1, R<sup>14</sup> es H y no hay ningún valor para R<sup>23</sup>. Las Tablas 2c a 2f tienen una estructura similar.

Encabezamiento de la tabla	E
2b	E-1b
2c	E-1d

Encabezamiento de la tabla	E
2d	E-1e
2e	E-1f
2f	E-1g

Los valores para la variable “E” en la Tabla 2 incluyen E-1a hasta E-1g:

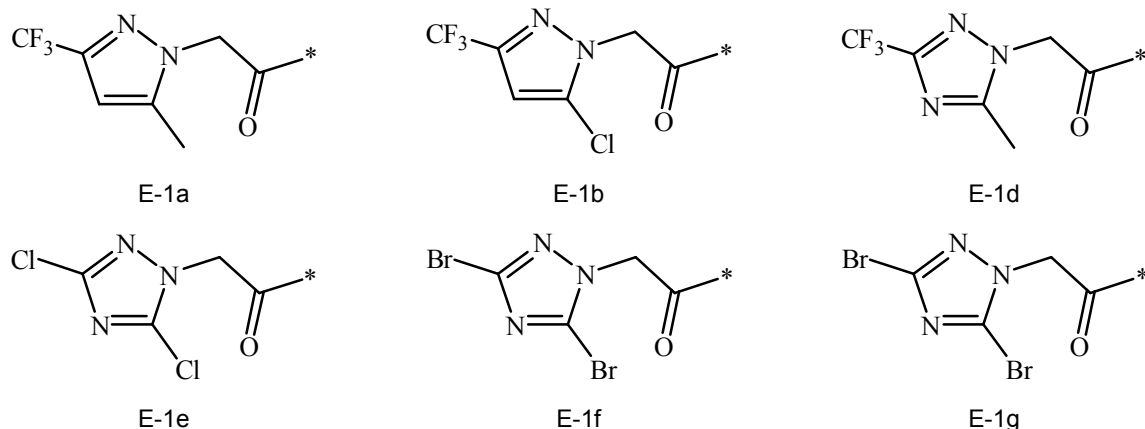
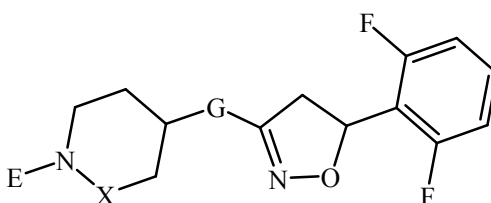


Tabla 3

5 En la Tabla 3 la estructura G individual G-1 está definida por la reivindicación 1 en la que el enlace que se proyecta a la izquierda está conectado a Y<sup>2</sup> de la Fórmula 1 y el enlace que se proyecta a la derecha está unido al anillo de isoxazolina de 5 miembros. Por ejemplo, el primer compuesto que se muestra en la lista de la Tabla 3 es un compuesto de Fórmula 1, en donde E es E-1a (Valores E de la Tabla 2), X es O, Y<sup>2</sup> es C(R<sup>14</sup>), G es G-1 (conectado a Y<sup>2</sup> en la posición 2 del anillo de tiazol y conectado al carbono del anillo de isoxazolina de 5 miembros a través de la posición 4 del tiazol) y R<sup>29a</sup> es H.



10 E es E-1a y X es O.

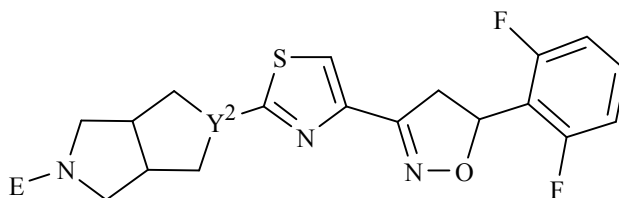
G	R <sup>29a</sup>
G-1	H

15 La presente descripción incluye también las Tablas 3b a 3d, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 3 anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 3 (es decir, “E es E-1a y X es O”) está reemplazado por los encabezamientos respectivos que se muestran más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 3b el encabezamiento es “E es E-1g y X es O” y G y R<sup>29a</sup> son como se han definido en la Tabla 3 anterior. Por tanto, la primera entrada en la Tabla 3b describe específicamente un compuesto de Fórmula 1 en donde E es E-1 g, X es O, G es G-1 y R<sup>29a</sup> es H. Las Tablas 3c y 3d tienen una estructura similar.

Encabezamiento de la tabla	E	X
3b	E-1g	O
3c	E-1a	NH
3d	E-1g	NH

Tabla 3A

En la Tabla 3A la estructura G individual G-1 está definida por la reivindicación 1 en la que el enlace que se proyecta a la izquierda está conectado a Y<sup>2</sup> de la Fórmula 1A y el enlace que se proyecta a la derecha está unido al anillo de isoxazolina de 5 miembros. Por ejemplo, el primer compuesto que se muestra en la lista en la Tabla 3A es un compuesto de Fórmula 1A en donde E es E-1a (los valores E de la Tabla 4), Y<sup>2</sup> es CH, G es G-1 (conectado a Y<sup>2</sup> en la posición 2 del anillo de tiazol y conectado al carbono del anillo de isoxazolina de 5 miembros a través de la posición 4 del tiazol) y R<sup>29a</sup> es H.



E es E-1a e Y<sup>2</sup> es CH.

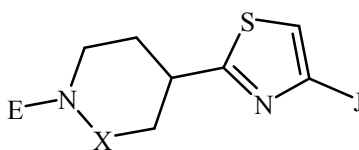
G	R <sup>29a</sup>
G-1	H

La presente descripción incluye también las Tablas 3Ab a 3Ad, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 3A anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 3A (es decir, “E es E-1a e Y<sup>2</sup> es CH”) está reemplazado por los encabezamientos respectivos que se muestran más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 3Ab el encabezamiento es “E es E-1g e Y<sup>2</sup> es CH” y G y R<sup>29a</sup> son como se han definido en la Tabla 3 anterior. Por tanto, la primera entrada en la Tabla 3Ab describe específicamente un compuesto de Fórmula 1A en donde E es E-1g, Y<sup>2</sup> es CH, G es G-1 y R<sup>29a</sup> es H. Las Tablas 3Ac y 3Ad tienen una estructura similar.

Encabezamiento de la tabla	E	Y <sup>2</sup>	Encabezamiento de la tabla	E	Y <sup>2</sup>
3Ab	E-1g	CH	3Ad	E-1g	N
3Ac	E-1a	N			

Tabla 4

En la Tabla 4 las estructuras individuales de cada J incluyen J-29-1 a J-29-56 como se muestra en la presentación 3A anterior. El enlace que se proyecta a la izquierda en cada estructura de J está conectado al anillo de tiazol de cinco miembros.



J	J	J	J	J
J-29-1	J-29-11	J-29-40	J-29-41	J-29-51
J-29-2	J-29-12		J-29-42	J-29-56
J-29-3			J-29-43	
J-29-4			J-29-44	
J-29-7			J-29-45	
J-29-8			J-29-46	
J-29-9			J-29-47	
J-29-10				

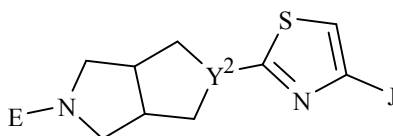
La presente descripción incluye también las Tablas 4b a 4d, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 4 anterior, salvo que el encabezamiento en la Tabla 4 (es decir, “E es E-1a y X es O”) está reemplazado por los encabezamientos respectivos que se muestran más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 4b el encabezamiento es “E es E-1g y X es O” y J es como se ha definido en la Tabla 4 anterior. Por tanto, la

primera entrada en la Tabla 4b describe específicamente un compuesto de Fórmula 1, en donde E es E-1g, X es O, J es J-29-1. Las Tablas 4c y 4d tienen una estructura similar.

Encabezamiento de la tabla	E	X
4b	E-1g	O
4c	E-1a	NH
4d	E-1g	NH

Tabla 4A

5 En la Tabla 4A las estructuras individuales de cada J incluyen J-29-1 a J-29-56 como se muestra anteriormente. El enlace que se proyecta a la izquierda en cada estructura de J está conectado al anillo de tiazol de 6 miembros.

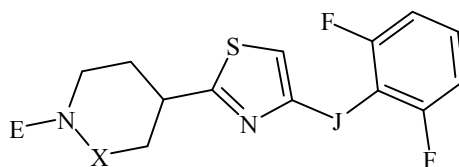


J	J	J	J
J-29-1	J-29-11	J-29-41	J-29-51
J-29-2	J-29-12	J-29-42	J-29-56
J-29-3		J-29-43	
J-29-4		J-29-44	
J-29-7		J-29-45	
J-29-8		J-29-46	
J-29-9		J-29-47	
J-29-10			

10 La presente descripción incluye también las Tablas 4Ab a 4Ad, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 4A anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 4A (es decir, “E es E-1a e Y<sup>2</sup> es N”) está reemplazado por los encabezamientos respectivos que se muestran más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 4Ab el encabezamiento es “E es E-1g e Y<sup>2</sup> es N” y J es como se ha definido en la Tabla 4A anterior. Por tanto, la primera entrada en la Tabla 4Ab describe específicamente un compuesto de Fórmula 1<sup>a</sup>, en donde E es E-1g, Y<sup>2</sup> es N, J es J-29-1. Las Tablas 4Ac y 4Ad tienen una estructura similar.

Encabezamiento de la tabla	E	Y <sup>2</sup>	Encabezamiento de la tabla	E	Y <sup>2</sup>
4Ab	E-1g	N	4Ad	E-1g	CH
4Ac	E-1a	N			

15 En la Tabla 5, J-29 está definido por la reivindicación 1. Los números entre paréntesis que van detrás de J hacen referencia a los puntos de unión del anillo J al tiazol y al anillo de 2,6-difluorofenilo. El primer número es la posición del anillo en J a la que está unido el tiazol y el segundo número es la posición del anillo en J a la que está unido el anillo de 2,6-difluorofenilo.



E es E-1a y X es O:

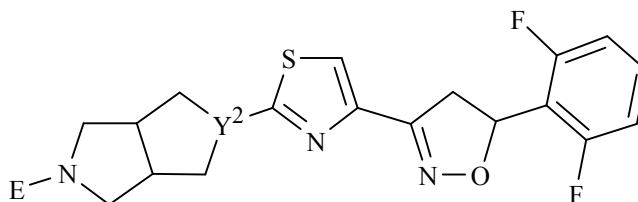
J
J-29 (3/5)
J-28 (5/3)

5 La presente descripción incluye también las Tablas 5b a 5d, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 5 anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 5 (es decir, “E es E-1a y X es O”) está reemplazado por los encabezamientos respectivos que se muestran más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 5b el encabezamiento es “E es E-1g y X es O” y G es como se ha definido en la Tabla 5 anterior. Por tanto, la primera entrada en la Tabla 5b describe específicamente un compuesto de Fórmula 1, en donde E es E-1g, X es O, J es J-29 unido en la posición 3 de J-29 al tiazol y en la posición 5 al anillo de 2,6-difluorofenilo. Las Tablas 5c y 5d tienen una estructura similar.

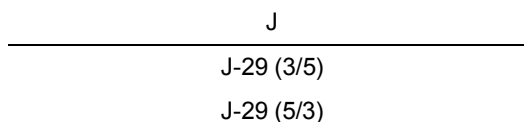
Encabezamiento de la tabla	E	X
5b	E-1g	O
5c	E-1a	O
5d	E-1g	O

Tabla 5A

10 En la Tabla 5A, J-29 está definido en la reivindicación 1. Los números entre paréntesis que van detrás de J hacen referencia a los puntos de unión del anillo J al tiazol y al anillo de 2,6-difluorofenilo. El primer número es la posición del anillo en J a la que está unido el tiazol y el segundo número es la posición del anillo en J a la que está unido el anillo de 2,6-difluorofenilo.



E es E-1a e Y<sup>2</sup> es N:

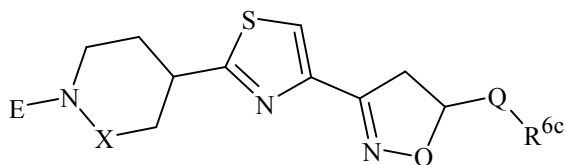


15 La presente descripción incluye también las Tablas 5Ab a 5Ae, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 5A anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 5A (es decir, “E es E-1a e Y<sup>2</sup> es N”) está reemplazado por los encabezamientos respectivos que se muestran más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 5Ab el encabezamiento es “E es E-1g e Y<sup>2</sup> es N” y J es como se ha definido en la Tabla 5A anterior. Por tanto, la primera entrada en la Tabla 5Ab describe específicamente un compuesto de Fórmula 1A, en donde E es E-1g, Y<sup>2</sup> es N, J es J-29 unido en la posición 3 de J-29 al tiazol y en la posición 5 al anillo de 2,6-difluorofenilo. Las Tablas 5Ac a 5Ae tienen una estructura similar.

Encabezamiento de la tabla	E	Y <sup>2</sup>
5Ab	E-1g	N
5Ac	E-1g	N
5Ad	E-1a	CN
5Ae	E-1g	CH

Tabla 6

25 En la Tabla 6, las estructuras individuales de cada anillo Q hacen referencia a los valores del anillo Q individuales de la reivindicación 1 y están unidas a la posición 5 del anillo de isoxazolina a través del enlace que se proyecta a la izquierda. En la Tabla 6, el anillo Q no está sustituido (es decir, p=0). Cuando está presente, el valor R<sup>6c</sup> se muestra en una lista en la Tabla 6.



Q	R <sup>6c</sup>	Q	R <sup>6c</sup>
Q-63	-	Q-71	-
Q-65	-	Q-72	Me
Q-70	-	Q-84	-

5 La presente descripción incluye también las Tablas 6b a 6d, cada una de las cuales está estructurada de la misma manera que la Tabla 6 anterior, salvo que el encabezamiento de la Tabla 6 (es decir, “E es E-1a y X es O”) está reemplazado por los encabezamientos respectivos que se muestran más abajo. Por ejemplo, en la Tabla 6b el encabezamiento es “E es E-1g y X es O” y Q y R<sup>6c</sup> son como se han definido en la Tabla 6 anterior. Por tanto, la primera entrada en la Tabla 6b describe específicamente un compuesto de Fórmula 1, en donde E es E-1 g, X es O, Q es Q-63 y R<sup>6c</sup> es H. Las Tablas 6c y 6d tienen una estructura similar.

Encabezamiento de la tabla	E	X
6b	E-1g	O
6c	E-1a	NH
6d	E-2g	NH

#### Formulación/Utilidad

10 Un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A de esta invención, incluyendo sus N-óxidos y sales, se utilizará generalmente como un ingrediente fungicida activo en una composición, es decir, una formulación con al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, que sirven como vehículo. Los ingredientes de la formulación o composición se seleccionan de modo que sean coherentes con las propiedades físicas del ingrediente activo, modo de aplicación y factores medioambientales, tales como tipo de suelo, humedad y temperatura.

15 Entre las formulaciones útiles se incluyen tanto composiciones líquidas como sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (incluyendo concentrados emulsionables), suspensiones, emulsiones (incluyendo microemulsiones y/o suspoemulsiones) y similares, opcionalmente se pueden espesar en geles. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas son concentrado soluble, concentrado en suspensión, suspensión para cápsulas, emulsión concentrada, microemulsión y suspoemulsión. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas son concentrado emulsionable, concentrado microemulsionable, concentrado dispersable y dispersión en aceite.

25 Los tipos generales de composiciones sólidas son polvos finos, polvos, gránulos, pelets, píldoras, pastillas, comprimidos, películas cargadas (incluyendo recubrimientos de semillas) y similares, que pueden ser dispersables en agua (“humectables”) o solubles en agua. Las películas y recubrimientos formadas a partir de soluciones filmógenas o suspensiones fluentes son especialmente útiles para el tratamiento de semillas. El ingrediente activo se puede (micro)encapsular y transformar adicionalmente en una suspensión o formulación sólida; alternativamente toda la formulación del ingrediente activo se puede encapsular (o “recubrir”). La encapsulación puede controlar o retrasar la liberación del ingrediente activo. Un gránulo emulsionable combina las ventajas tanto de una formulación de concentrado emulsionable como de una formulación granular seca. Las composiciones de alta resistencia se utilizan principalmente como materiales intermedios para una formulación adicional.

35 Las formulaciones pulverizables se extienden típicamente en un medio adecuado antes de pulverizarlas. Dichas formulaciones líquidas y sólidas se formulan de modo que puedan ser diluidas fácilmente en el medio de pulverización, normalmente agua. Los volúmenes de pulverización pueden variar desde aproximadamente uno a varios miles de litros por hectárea, pero más típicamente están en el intervalo de aproximadamente diez a varios cientos de litros por hectárea. Las formulaciones pulverizables se pueden mezclar en un depósito con agua u otro medio adecuado para el tratamiento foliar mediante una aplicación aérea o terrestre, o para la aplicación al medio de cultivo de la planta. Las formulaciones líquidas y secas se pueden dosificar directamente en sistemas de irrigación por goteo o dosificar en el surco durante la plantación. Las formulaciones líquidas y sólidas se pueden aplicar sobre las semillas de los cultivos y otra vegetación deseable, como tratamientos de semillas, antes de la plantación para proteger las raíces en desarrollo y otras partes subterráneas y/o el follaje de las plantas por absorción sistémica.



Las formulaciones contendrán típicamente cantidades eficaces de ingrediente activo, diluyente y tensioactivo dentro de los siguientes intervalos aproximados que suman 100% en peso.

	Porcentaje en peso		
	<u>Ingrediente Activo</u>	<u>Diluyente</u>	<u>Tensioactivo</u>
Gránulos, comprimidos y polvos dispersables en agua y solubles en agua	0,001–90	0–99,999	0–15
Soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones en aceite (incluyendo concentrados emulsionables)	1–50	40–99	0–50
Polvos finos	1–25	70–99	0–5
Gránulos y pelets	0,001–95	5–99,999	0–15
Composiciones de alta resistencia	90–99	0–10	0–2

5 Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tales como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de zinc, almidón, dextrina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato sódico y sulfato sódico. Los diluyentes sólidos típicos están descritos en Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

10 Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, *N,N*-dimetilalcanamidas (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida), limoneno, dimetilsulfóxido, *N*-alquilpirrolidonas (por ejemplo, *N*-metilpirrolidinona), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (por ejemplo, aceites minerales blancos, parafinas normales, isoparafinas), alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos desaromatizados, alquilbencenos, alquilnaftalenos, cetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, acetatos tales como acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, otros ésteres tales como ésteres lactato alquilados, ésteres dibásicos y  $\gamma$ -butirolactona, y alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, alcohol isopropílico, *n*-butanol, alcohol isobutílico, *n*-hexanol, 2-etilhexanol, *n*-octanol, decanol, alcohol isodecílico, isooctadecanol, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol oleílico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, alcohol de diacetona y alcohol bencilico. Los diluyentes líquidos también incluyen ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados e insaturados (típicamente de C<sub>6</sub>–C<sub>22</sub>), tales como aceites de semillas de plantas y de frutos (por ejemplo, aceites de oliva, ricino, linaza, sésamo, maíz, cacahuete, girasol, pepita de uva, cártamo, semilla de algodón, soja, semilla de colza, coco y nuez de palma), grasas de origen animal (por ejemplo, sebo de vaca, sebo de cerdo, manteca de cerdo, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado) y sus mezclas. Los diluyentes líquidos incluyen también ácidos grasos alquilados (por ejemplo, metilados, etilados, butilados) en los que los ácidos grasos se pueden obtener por hidrólisis de ésteres de glicerol de origen animal o procedentes de plantas, y se pueden purificar por destilación. Los diluyentes líquidos típicos están descritos en Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

30 Las composiciones sólidas y líquidas de la presente invención incluyen frecuentemente uno o más tensioactivos. Cuando se añaden a un líquido, los tensioactivos (también conocidos como agentes “tensioactivos”) modifican generalmente, en la mayoría de los casos reducen, la tensión superficial del líquido. Dependiendo de la naturaleza de los grupos hidrófilos y lipófilos en una molécula del tensioactivo, los tensioactivos pueden ser útiles como agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes o antiespumantes.

35 Los tensioactivos se pueden clasificar como no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los tensioactivos no iónicos útiles para las composiciones presentes incluyen, aunque sin limitación: alcoxilatos de alcohol, tales como los alcoxilatos de alcohol basados en alcoholes naturales y sintéticos (que pueden ser ramificados o lineales), y ser preparados a partir de alcoholes y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas; etoxilatos de amina, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados, tales como aceites etoxilados de colza, ricino y soja; alcoxilatos de alquilfenol, tales como etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecilfenol (preparados a partir de fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); polímeros de bloques preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloques inversos donde los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno; ácidos grasos etoxilados; ésteres y aceites grasos etoxilados; ésteres metílicos etoxilados; triestirilfenol etoxilado (incluyendo los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados a base de lanolina, ésteres polietoxilados tales como ésteres de ácidos grasos y sorbitán polietoxilados, ésteres de ácidos grasos y sorbitol polietoxilados y ésteres de ácidos grasos y glicerol polietoxilados; otros derivados de sorbitán tales como ésteres de sorbitán; tensioactivos polímeros, tales como copolímeros aleatorios, copolímeros de bloques, resinas alquídicas de polietilenglicol, polímeros de injerto o polímeros de tipo

peine y polímeros de estrella; polietilenglicoles; ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol; tensioactivos a base de silicona; y derivados de azúcares, tales como ésteres de sacarosa, alquilpoliglucósidos y alquilpolisacáridos.

Los tensioactivos aniónicos útiles incluyen, aunque sin limitación: ácidos alquilaril-sulfónicos y sus sales; alcohol carboxilado o etoxilatos de alquilfenol; derivados de difenil-sulfonatos; lignina y derivados de lignina tales como lignosulfonatos; ácidos maleico o succínico o sus anhídridos; olefin-sulfonatos; ésteres fosfatos, tales como ésteres fosfatos de alcoxilatos de alcoholes, ésteres fosfatos de alcoxilatos de alquilfenol y ésteres fosfatos de etoxilatos de estiril-fenol; tensioactivos a base de proteínas; derivados de sarcosina; estiril-fenol-éter-sulfato; sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos; sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados; sulfatos de alcoholes; sulfatos de alcoholes etoxilados; sulfonatos de aminas y amidas, tales como *N,N*-alquiltauratos; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno y dodecil- y tridecil-bencenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno y alquil-naftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinamatos; y sulfosuccinatos y sus derivados, tales como sales de dialquil-sulfosuccinatos.

Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen, aunque sin limitación: amidas y amidas etoxiladas; aminas, tales como *N*-alquil-propanodiaminas, tripropilentriaminas y dipropilentetraminas, y aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); sales de aminas, tales como acetatos de amina y sales de diaminas; sales de amonio cuaternario, tales como sales cuaternarias, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de aminas, tales como óxidos de alquildimetilaminas y óxidos de bis-(2-hidroxietilo)-alquilaminas.

También son útiles para las composiciones presentes mezclas de tensioactivos aniónicos y no iónicos o mezclas de tensioactivos catiónicos y no iónicos. Tensioactivos catiónicos, aniónicos y no iónicos y sus usos recomendados se describen en una variedad de referencias publicadas incluyendo *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, ediciones americana e internacional anuales publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely & Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; y A. S. Davidson and B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Las composiciones de esta invención también pueden contener sustancias auxiliares de formulación y aditivos, conocidos por los expertos en la técnica como adyuvantes de formulación (algunos de las cuales se puede considerar que actúan también como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o tensioactivos). Dichas sustancias auxiliares de formulación y aditivos pueden controlar: el pH (tampones), la formación de espuma durante el procesamiento (antiespumantes, tales como poliorganosiloxanos), la sedimentación de los ingredientes activos (agentes de puesta en suspensión), la viscosidad (espesantes tixotrópicos), el crecimiento microbiano en el recipiente (antimicrobianos), la congelación del producto (anticongelantes), el color (dispersiones de colorantes/pigmentos), la eliminación por lavado (formadores de películas o adhesivos), la evaporación (retardantes de la evaporación) y otras propiedades de formulación. Los formadores de películas incluyen, por ejemplo, poli(acetatos de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo), copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de poli(alcohol vinílico) y ceras. Entre los ejemplos de sustancias auxiliares de la formulación y aditivos se incluyen los enumerados en *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, en sus ediciones norteamericana e internacional anuales publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y en la publicación PCT WO 03/024222.

El compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A y otros ingredientes activos cualesquiera se incorporan típicamente en las composiciones presentes disolviendo el ingrediente activo en un disolvente o moliéndolo en un diluyente seco o líquido. Las soluciones, incluyendo los concentrados emulsionables, se pueden preparar mezclando simplemente los ingredientes. Si el disolvente de una composición líquida prevista para usar como concentrado emulsionable es inmisible con agua, se añade típicamente un emulsionante para emulsionar el disolvente que contiene la sustancia activa tras su dilución en agua. Las suspensiones acuosas de ingredientes activos, con diámetros de partículas de hasta 2000  $\mu\text{m}$  se pueden moler en húmedo utilizando molinos de medios, para obtener partículas con diámetros medios inferiores a 3  $\mu\text{m}$ . Las suspensiones acuosas se pueden convertir en concentrados en suspensión acabados (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 3.060.084) o procesarse todavía más mediante secado por pulverización para formar gránulos dispersables en agua. Las formulaciones secas requieren normalmente procesos de molido en seco, que producen diámetros medios de partículas en el intervalo de 2 a 10  $\mu\text{m}$ . Los polvos finos y los polvos se pueden preparar mezclando y normalmente triturando (como, por ejemplo, con un molino de martillos o un molino energía fluida). Los gránulos y los pelets se pueden preparar pulverizando el material activo sobre vehículos granulados formados previamente o por técnicas de aglomeración. Véanse Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, December 4, 1967, pp. 147-48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pp. 8-57 y siguientes, y el documento WO 91/13546. Los pelets se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. 4.172.714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua se pueden preparar como se enseña en las patentes de EE.UU. 4.144.050, EE.UU. 3.920.442 y DE-3.246.493. Los comprimidos se pueden preparar como se enseña en las patentes de EE.UU. 5.180.587, 5.232.701 y 5.208.030. Las películas se pueden preparar como se enseña en las patentes de GB 2.095.558 y EE.UU. 3.299.566.

Para obtener más información sobre la técnica de formulación, véase T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox – Product Forms for Modern Agriculture" en *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks & T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Véanse también las patentes de EE.UU. 3.235.361, col. 6, línea 16 hasta col. 7, línea 19 y

los Ejemplos 10–41; 3.309.192, col. 5, línea 43 hasta col. 7, línea 62 y los Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138–140, 162–164, 166, 167 y 169–182; 2.891.855, col. 3, línea 66 hasta col. 5, línea 17 y los Ejemplos 1–4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp. 81–96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

En los Ejemplos siguientes, todos los porcentajes son en peso y todas las formulaciones se preparan de modos convencionales. Los números de los compuestos hacen referencia a los compuestos de las Tablas Índice A-B. Sin una elaboración adicional, se cree que el experto en la técnica que utilice la descripción precedente puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los Ejemplos siguientes se deben considerar como meramente ilustrativos y en modo alguno no limitativos de la descripción. Los porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplo A

Concentrado de alta resistencia

Compuesto 2	98,5%
Aerogel de sílice	0,5%
Sílice fina amorfa sintética	1,0%

### Ejemplo B

15 Polvo humectable

Compuesto 1	65,0%
Dodecilfenol-polietilenglicol-éter	2,0%
Ligninsulfonato de sodio	4,0%
Silicoaluminato de sodio	6,0%
Montmorillonita (calcinada)	23,0%

### Ejemplo C

Gránulo

Compuesto 3	10,0%
Gránulos de atapulgita (materia volátil baja, 0,71/0,30 mm; tamices U.S.S. N° 25–50)	90,0%

### Ejemplo D

Pelet extrudido

Compuesto 1	25,0%
Sulfato sódico anhidro	10,0%
Ligninsulfonato de calcio en bruto	5,0%
Alquilnaftalenosulfonato de sodio	1,0%
Bentonita de calcio/magnesio	59,0%

20 **Ejemplo E**

Concentrado emulsionable

Compuesto 2	10,0%
Hexoleato de polioxietilén-sorbitol	20,0%
éster metílico de ácido graso C <sub>6</sub> –C <sub>10</sub>	70,0%

### Ejemplo F

Microemulsión

Compuesto 3	5,0%
Copolímero de acetato de vinilo-polivinilpirrolidona	30,0%
Alquilpoliglicósido	30,0%
Monooleato de glicerilo	15,0%
Agua	20,0%

### Ejemplo G

#### Tratamiento de semillas

Compuesto 1	20,00%
Copolímero de acetato de vinilo-polivinilpirrolidona	5,00%
Cera ácida de Montana	5,00%
Ligninsulfonato de calcio	1,00%
Copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
Alcohol estearílico (POE 20)	2,00%
Poliorganosilano	0,20%
Colorante rojo	0,05%
Agua	65,75%

5 Las formulaciones solubles en agua y dispersables en agua se diluyen típicamente con agua para formar composiciones acuosas antes de la aplicación. Las composiciones acuosas para aplicaciones directas a la planta o una de sus partes (por ejemplo, composiciones para depósitos de pulverización) típicamente al menos aproximadamente 1 ppm o más (por ejemplo, de 1 ppm a 100 ppm) del o de los compuestos de esta invención.

10 Los compuestos de esta invención son útiles como agentes de control de enfermedades de las plantas. La presente invención, por lo tanto, comprende además un método para controlar las enfermedades de las plantas producidas por agentes patógenos fúngicos de las plantas, que comprende la aplicación a la planta o una de sus partes que se han de proteger, o a la semilla de la planta que se ha de proteger, de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición fungicida que contiene dicho compuesto. Los compuestos y/o composiciones de esta invención proporcionan control de enfermedades producidas por un amplio espectro de agentes patógenos fúngicos de las plantas en las clases Basidiomiceto, Ascomiceto, Oomiceto y Deuteromiceto. Son eficaces en el control de un amplio espectro de enfermedades de las plantas, especialmente causadas por agentes patógenos foliares de cultivos ornamentales, de césped, de hortalizas, del campo, de cereales y de frutas. Estos agentes patógenos incluyen: Oomicetos, incluyendo enfermedades producidas por *Phytophthora*, tales como *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* y *Phytophthora capsici*; enfermedades por *Pythium*, tal como *Pythium aphanidermatum*, y enfermedades producidas por la familia de Peronosporaceas, tales como *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (incluyendo *Peronospora tabacina* y *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (incluyendo *Pseudoperonospora catbensis*) y *Bremia lactatecae*; Ascomicetos, incluyendo enfermedades por *Alternaria*, tales como *Alternaria solani* y *Alternaria brassicae*, enfermedades *Guignardia*, tales como *Guignardia bidwell*, enfermedades por *Venturia*, tal como *Venturia inaequalis*, enfermedades por *Septoria*, tales como *Septoria nodorum* y *Septoria tritici*, enfermedades por mildiu pulverulento, tal como *Erysiphe* spp. (incluyendo *Erysiphe graminis* y *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necatur*, *Sphaerotheca fuligena* y *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, enfermedades por *Botrytis*, tales como *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, enfermedades por *Sclerotinia*, tales como *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, enfermedades por *Helminthosporium*, tales como *Helminthosporium tritici repentis*, *Pyrenophora teres*, enfermedades por antracnosis, tal como *Glomerella* o *Colletotrichum* spp. (tales como *Colletotrichum graminicola* y *Colletotrichum orbiculare*), y *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomicetos, incluyendo enfermedades de roña causadas por *Puccinia* spp. (tales como *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* y *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* y *Phakopsora pachyrhizi*; otros agentes patógenos incluyen *Rutstroemia floccosum* (también conocido como *Sclerotinia homoeocarpa*); *Rhizoctonia* spp. (tal como *Rhizoctonia solani*); enfermedades por *Fusarium*, tales como *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* y *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* y *Cercospora beticola*; y otros géneros y especies relacionados estrechamente con estos agentes patógenos. Además de su actividad fungicida, las composiciones o combinaciones tienen también actividad contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae*, y otras especies relacionadas.

El control de enfermedades de plantas se consigue habitualmente aplicando una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención bien antes o bien después de la infección, a la parte de la planta que se ha de proteger, tal como raíces, tallos,

follaje, frutos, semillas, tubérculos o bulbos, o al medio (suelo o arena) en el que se cultivan las plantas que se han de proteger. Los compuestos también se pueden aplicar a las semillas para protegerlas y a las plántulas que se desarrollan a partir de las semillas. Los compuestos también se pueden aplicar por el agua de riego para tratar las plantas.

5 Las tasas de aplicación para estos compuestos (es decir, una cantidad eficaz como fungicida) pueden estar influenciadas por factores tales como las enfermedades de las plantas que se han de controlar, las especies de plantas que se han de proteger, la temperatura y la humedad ambiental, y deben determinarse bajo las condiciones de uso actuales. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente por simple experimentación la cantidad eficaz como fungicida necesaria para el nivel deseado de control de enfermedad de la planta. Cuando se trata el follaje, se puede proteger normalmente a una tasa desde menos de aproximadamente 1 g/ha hasta aproximadamente 5000 g/ha del ingrediente activo. Las semillas y las plántulas se pueden proteger normalmente cuando se trata la semilla a una tasa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 g por kilogramo de semilla.

10 Los compuestos de esta invención también se pueden mezclar con uno o más agentes o compuestos biológicamente activos incluyendo fungicidas, insecticidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, protectores de herbicidas, reguladores del crecimiento, tal como inhibidores del proceso de muda en los insectos, y estimulantes del enraizamiento, esterilizantes químicos, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de la alimentación, nutrientes de plantas, otros compuestos biológicamente activos o bacterias entomopatógenas, virus u hongos para formar un plaguicida de múltiples componentes que proporciona un espectro incluso más amplio de protección agrícola. De este modo, la presente invención también pertenece a una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A (en una cantidad eficaz como fungicida) y al menos un agente o un compuesto biológicamente activo adicional (en una cantidad biológicamente eficaz) y puede comprender además al menos un tensioactivo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Los otros agentes o compuestos biológicamente activos se pueden formular en composiciones que comprendan al menos uno de un tensioactivo, diluyente sólido o líquido. Para mezclas de la presente invención, uno o más de otros agentes o compuestos biológicamente activos se pueden formular junto con un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A, para formar una premezcla, o uno o más de los otros agentes o compuestos biológicamente activos se puede formular separadamente del compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A, y combinar conjuntamente las formulaciones antes de su aplicación (por ejemplo, en un depósito de pulverización) o alternativamente aplicadas en sucesión.

Es importante destacar una composición que además del compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A incluye al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases: (1) fungicidas de carbamato de metil-bencimidazol (MBC); (2) fungicidas de dicarboximida; (3) fungicidas inhibidores de la desmetilación (DMI); (4) fungicidas de fenilamida; (5) fungicidas de amina/morfolina; (6) fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos; (7) fungicidas de carboxamida; (8) fungicidas de hidroxí(2-amino)-pirimidina; (9) fungicidas de anilino pirimidina; (10) fungicidas de carbamato de N-fenilo; (11) fungicidas inhibidores externos de quinona (QoI); (12) fungicidas de fenilpirrol; (13) fungicidas de quinolina; (14) fungicidas inhibidores de la peroxidación de lípidos; (15) fungicidas inhibidores de la biosíntesis de melanina-reductasa (MBI-R); (16) fungicidas inhibidores de la biosíntesis de melanina-deshidratasa (MBI-D); (17) fungicidas de hidroxianilida; (18) fungicidas inhibidores de escualeno-epoxidasa; (19) fungicidas de polioxina; (20) fungicidas de fenilurea; (21) fungicidas inhibidores internos de quinona (Qil); (22) fungicidas de benzamida; (23) fungicidas antibióticos de ácido enopiranurónico; (24) fungicidas antibióticos de hexopiranosilo; (25) fungicidas de antibióticos de glucopiranosilo: síntesis de proteínas; (26) fungicidas de antibióticos de glucopiranosilo: biosíntesis de trehalasa e inositol; (27) fungicidas de cianoacetamida oxima; (28) fungicidas de carbamato; (29) fungicidas de desacoplamiento de la fosforilación oxidante; (30) fungicidas de organoestaño; (31) fungicidas de ácido carboxílico; (32) fungicidas heteroaromáticos; (33) fungicidas de fosfonato; (34) fungicidas de ácido ftalámico; (35) fungicidas de benzotriazina; (36) fungicidas de benceno-sulfonamida; (37) fungicidas de piridazinona; (38) fungicidas de tiofeno-carboxamida; (39) fungicidas de pirimidinamida; (40) fungicidas de amida de ácido carboxílico (CAA); (41) fungicidas antibióticos de tetraciclina; (42) fungicidas de tiocarbamato; (43) fungicidas de benzamida; (44) fungicidas de inducción de defensa de la planta hospedante; (45) fungicidas con actividad de contacto en múltiples sitios; (46) fungicidas distintos de los de las clases (1) a (45); y sales de compuestos de las clases (1) a (46).

A continuación se proporcionan descripciones adicionales de estas clases de compuestos fungicidas.

50 (1) Los “fungicidas de carbamato de metil-bencimidazol (MBC)” (código 1 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la mitosis al unirse a  $\beta$ -tubulina durante el ensamblaje de microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de microtúbulos puede interrumpir la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los fungicidas de carbamato de metil-bencimidazol incluyen fungicidas de bencimidazol y tiofanato. Los bencimidazoles incluyen benomilo, carbendazima, fuberidazol y tiabendazol. Los tiofanatos incluyen tiofanato y tiofanato-metilo.

55 (2) Los “fungicidas de dicarboximida” (código 2 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para inhibir una peroxidación de lípidos en hongos mediante la interferencia con NADH-citocromo C-reductasa. Los ejemplos incluyen clozolinato, iprodiona, procimidona y vinclozolina.

60 (3) Los “fungicidas inhibidores de la desmetilación (DMI)” (código 3 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la C14-desmetilasa, que desempeña un papel en la producción de esteroides. Los esteroides, tal como el ergosterol, son necesarios para la función y la estructura de la membrana, que los hace esenciales para el desarrollo de las paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anómalo y finalmente

- la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas DMI se dividen en varias clases químicas: azoles (incluyendo triazoles e imidazoles), pirimidinas, piperazinas y piridinas. Los triazoles incluyen azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluyendo diniconazol-M), epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol y uniconazol. Los imidazoles incluyen clotrimazol, imazalilo, oxpoconazol, procloraz, pefurazoato y triflumizol. Las pirimidinas incluyen fenarimol y nuarimol. Las piperazinas incluyen triforina. Las piridinas incluyen pirifenox. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que todos los fungicidas mencionados anteriormente son fungicidas DMI, como describen K. H. Kuck et al., en *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205–258.
- (4) Los “fungicidas de fenilamida” (código 4 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) son inhibidores específicos de la RNA-polimerasa en hongos Oomicetos. Los hongos sensibles expuestos a estos fungicidas muestran una capacidad reducida para incorporar uridina en el rRNA. El crecimiento y el desarrollo en los hongos sensibles se evitan mediante la exposición a esta clase de fungicidas. Los fungicidas de fenilamida incluyen fungicidas de acilalanina, oxazolidinona y butirolactona. Las acilalaninas incluyen benalaxilo, benalaxilo-M, furalaxilo, metalaxilo y metalaxilo-M/mefenoxam. Las oxazolidinonas incluyen oxadixilo. Las butirolactonas incluyen ofurace.
- (5) Los “fungicidas de amina/morfolina” (código 5 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben dos sitios diana dentro de la vía biosintética de los esteroides,  $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$  isomerasa y  $\Delta^{14}$  reductasa. Los esteroides, tal como el ergosterol, son necesarios para la función y la estructura de las membranas, que los hacen esenciales para el desarrollo de las paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anómalo y finalmente la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas de amina/morfolina (también conocidos como inhibidores de la biosíntesis del esteroide no DMI) incluyen fungicidas de morfolina, piperidina y espirocetal-amina. Las morfolinas incluyen aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf y trimorfamida. Las piperidinas incluyen fenpropidina y piperalina. Las espirocetal-aminas incluyen espiroxamina.
- (6) Los “fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos” (código 6 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de los hongos afectando a la biosíntesis de los fosfolípidos. Los fungicidas de la biosíntesis de los fosfolípidos incluyen fungicidas de fosforotiolato y ditiolano. Los fosforotiolatos incluyen edifenfos, iprobenfos y pirazofos. Los ditiolanos incluyen isoprotiolano.
- (7) Los “fungicidas de carboxamida” (código 7 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la respiración fúngica del complejo II (succinato-deshidrogenasa) al interrumpir una enzima clave en el ciclo de Krebs (ciclo TCA) denominada succinato-deshidrogenasa. La inhibición de la respiración evita que el hongo produzca ATP y, de este modo, inhibe el crecimiento y la reproducción. Los fungicidas de carboxamida incluyen benzamidas, furano-carboxamidas, oxatiina-carboxamidas, tiazol-carboxamidas, pirazol-carboxamidas y piridina-carboxamidas. Las benzamidas incluyen benodanilo, flutolanilo y mepronilo. Las furano-carboxamidas incluyen fenfuram. Las oxatiina-carboxamidas incluyen carboxina y oxicarboxina. Las tiazol-carboxamidas incluyen tifulzamida. Las pirazol-carboxamidas incluyen furametpir, pentiopirad, bixafeno, isopirazam, *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-biciclopropil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida y penflufeno (*N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida). Las piridina-carboxamidas incluyen boscalid.
- (8) Los “fungicidas de hidroxil(2-amino)-pirimidina” (código 8 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la síntesis de ácidos nucleicos interfiriendo en la adenosina-desaminasa. Los ejemplos incluyen bupirimato, dimetirimol y etirimol.
- (9) Los “fungicidas de anilino-pirimidina” (código 9 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para inhibir la biosíntesis del aminoácido metionina e interrumpir la secreción de enzimas hidrolíticas que lisan las células de las plantas durante la infección. Los ejemplos incluyen ciprodinilo, mepanipirim y pirimetanilo.
- (10) Los “fungicidas de carbamato de *N*-fenilo” (código 10 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la mitosis al unirse a la  $\beta$ -tubulina e interrumpir el ensamblaje de microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de microtúbulos puede interrumpir la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los ejemplos incluyen dietofencarb.
- (11) Los “fungicidas inhibidores externos de quinona (Qo)” (código 11 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en los hongos afectando la ubiquinol-oxidasa. La oxidación de ubiquinol se bloquea en el sitio “externo de quinona” ( $Q_o$ ) del complejo citocromo *bc*<sub>1</sub>, que está situado en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial evita el crecimiento y el desarrollo fúngico normal. Los fungicidas inhibidores externos de quinona (también conocidos como fungicidas de estrobilurina) incluyen fungicidas de metoxiacrilato, metoxicarbamato, oximinoacetato, oximinoacetamida, oxazolidindiona, dihidrodioxazina, imidazolinona y carbamato de bencilo. Los metoxiacrilatos incluyen azoxiestrobina, enestrobina (SYP-Z071), picoxiestrobina y piraoxiestrobina (SYP-3343). Los metoxicarbamatos incluyen piraclóestrobina y pirametoestrobina (SYP-4155). Los oximinoacetatos incluyen kresoxim-metilo y trifloxiestrobina. Las oximinoacetamidas incluyen dimoxiestrobina, metominoestrobina, orisaestrobina,  $\alpha$ -[metoxiimino]-*N*-metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]metil]bencenoacetamida y 2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]amino]oxi]metil]- $\alpha$ -(metoxiimino)-*N*-metilbencenoacetamida. Las

oxazolindionas incluyen famoxadona. Las dihidrodioxazinas incluyen fluoxaestrobina. Las imidazolinonas incluyen fenamidona. Los carbamatos de bencilo incluyen piribencarb.

5 (12) Los “fungicidas de fenilpirrol” (código 12 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben una proteína quinasa MAP asociada con la transducción de señales osmóticas en hongos. Son ejemplos de esta clase de fungicidas fenpiclonilo y fludioxonilo.

(13) Los “fungicidas de quinolina” (código 13 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para inhibir la transducción de señales afectando a las proteínas G en la señalización temprana de las células. Se ha demostrado que interfieren con la germinación y/o formación del apresorio en hongos que producen enfermedades del mildiu pulverulento. Son ejemplos de esta clase de fungicidas quinoxifeno y tebufloquina.

10 (14) Los “fungicidas inhibidores de la peroxidación de lípidos” (código 14 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para inhibir la peroxidación de lípidos que afecta a la síntesis de membranas en hongos. Los miembros de esta clase, tal como el etridiazol, también pueden afectar a otros procesos biológicos tales como la respiración y la biosíntesis de melanina. Los fungicidas de peroxidación de lípidos incluyen los  
15 fungicidas de carbono aromático y 1,2,4-tiadiazol. Los fungicidas de carbono aromático incluyen bifenilo, cloroneb, diclorano, quintoceno, tecnaceno y tolclofos-metilo. Los fungicidas de 1,2,4-tiadiazol incluyen etridiazol.

(15) Los “fungicidas inhibidores de la biosíntesis de melanina-reductasa (MBI-R)” (código 16.1 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la etapa de reducción de naftal en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para hospedar la infección de la planta por algunos hongos. Los fungicidas inhibidores de la biosíntesis de melanina-reductasa incluyen fungicidas de isobenzofuranona, pirroloquinolinona y triazolobenzotiazol. Las  
20 isobenzofuranonas incluyen ftalida. Las pirroloquinolinonas incluyen piroquilon. Los triazolobenzotiazoles incluyen triciclazol.

(16) Los “fungicidas inhibidores de la biosíntesis de melanina-deshidratasa (MBI-D)” (código 16.2 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la escitalona-deshidratasa en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para hospedar la infección de la planta por algunos hongos. Los fungicidas inhibidores de la biosíntesis de melanina-deshidratasa incluyen fungicidas de ciclopropanocarboxamida, carboxamida y propionamida. Las  
25 ciclopropanocarboxamidas incluyen carpropamid. Las carboxamidas incluyen diclocimet. Las propionamidas incluyen fenoxanilo.

(17) Los “fungicidas de hidroxianilida” (código 17 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la C4-desmetilasa que desempeña un papel en la producción de esterol. Los ejemplos incluyen fenhexamid.

30 (18) Los “fungicidas inhibidores de escualeno-epoxidasa” (código 18 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la escualeno-epoxidasa en la vía de la biosíntesis del ergosterol. Los esteroides, tal como el ergosterol, son necesarios para la función y la estructura de la membrana, que los hace esenciales para el desarrollo de las paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un  
35 crecimiento anómalo y finalmente la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas inhibidores de escualeno-epoxidasa incluyen fungicidas de tiocarbamato y alilamina. Los tiocarbamatos incluyen piributicarb. Las alilaminas incluyen naftifina y terbinafina.

(19) Los “fungicidas de polioxina” (código 19 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la quitina-sintasa. Los ejemplos incluyen polioxina.

40 (20) Los “fungicidas de fenilurea” (código 20 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para afectar la división celular. Los ejemplos incluyen pencicurón.

(21) Los “fungicidas inhibidores internos de quinona (QiI)” (código 21 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en hongos afectando a la ubiquinol-reductasa. La reducción de ubiquinol se bloquea en el sitio “interno de la quinona” (Qi) del complejo citocromo *bc*<sub>1</sub>, que está  
45 situado en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial evita el crecimiento y desarrollo fúngico normal. Los fungicidas inhibidores internos de quinona incluyen fungicidas de cianoimidazol y sulfamoiltriazol. Los cianoimidazoles incluyen ciazofamid. Los sulfamoiltriazoles incluyen amisulbrom.

(22) Los “fungicidas de benzamida” (código 22 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la mitosis al unirse a la  $\beta$ -tubulina e interrumpir el ensamblaje de los microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de los  
50 microtúbulos puede interrumpir la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los ejemplos incluyen zoxamida.

(23) Los “fungicidas antibióticos de ácido enopiranurónico” (código 23 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de los hongos afectando a la biosíntesis de las proteínas. Los ejemplos incluyen blasticidina-S.

- (24) Los “fungicidas antibióticos de hexopiranosilo” (código 24 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la biosíntesis de las proteínas. Los ejemplos incluyen kasugamicina.
- 5 (25) Los “fungicidas antibióticos de glucopiranosilo: síntesis de proteínas” (código 25 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos afectando la biosíntesis de las proteínas. Los ejemplos incluyen estreptomicina.
- (26) Los “fungicidas antibióticos de glucopiranosilo: biosíntesis de trehalasa e inositol” (código 26 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la trehalasa en la vía de la biosíntesis del inositol. Los ejemplos incluyen validamicina.
- 10 (27) Los “fungicidas de cianoacetamidaoxima” (código 27 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) incluyen cimoxanilo.
- (28) Los “fungicidas de carbamato” (código 28 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se consideran inhibidores de múltiples sitios de crecimiento fúngico. Se proponen para interferir en la síntesis de los ácidos grasos en las membranas celulares interrumpiendo entonces la permeabilidad de la membrana celular. Son  
15 ejemplos de esta clase de fungicida propamacarb, propamacarb-hidrocloruro, yodocarb y protiocarb.
- (29) Los “fungicidas de desacoplamiento de la fosforilación oxidante” (código 29 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la respiración fúngica por el desacoplamiento de la fosforilación oxidante. La inhibición de la respiración evita el crecimiento y desarrollo fúngico normal. Esta clase incluye 2,6-dinitroanilinas, tal como fluazinam, pirimidonahidrazonas, tal como ferimzona, y crotonatos de dinitrofenilo, tales como dinocap, meptildinocap y  
20 binapacril.
- (30) Los “fungicidas de organoestaño” (código 30 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben la síntesis del trifosfato de adenosina (ATP) en la vía de fosforilación oxidante. Los ejemplos incluyen acetato de fentina, cloruro de fentina e hidróxido de fentina.
- 25 (31) Los “fungicidas de ácido carboxílico” (código 31 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de los hongos afectando a la topoisomerasa de tipo II (girasa) del ácido desoxirribonucleico (DNA). Los ejemplos incluyen el ácido oxolínico.
- (32) Los “fungicidas heteroaromáticos” (código 32 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para afectar a la síntesis de DNA/ácido ribonucleico (RNA). Los fungicidas heteroaromáticos incluyen fungicidas de isoxazol e isotiazolona. Los isoxazoles incluyen himexazol y las isotiazolonas incluyen octilina.
- 30 (33) Los “fungicidas de fosfonato” (código 33 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) comprenden el ácido fosforoso y sus diversas sales, incluyendo fosetil-aluminio.
- (34) Los “fungicidas de ácido ftalámico” (código 34 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) incluyen tecloftalam.
- 35 (35) Los “fungicidas de benzotriazina” (código 35 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) incluyen triazóxido.
- (36) Los “fungicidas de benceno-sulfonamida” (código 36 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) incluyen flusulfamida.
- (37) Los “fungicidas de piridazinona” (código 37 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) incluyen diclomezina.
- 40 (38) Los “fungicidas de tiofeno-carboxamida” (código 38 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para alterar la producción de ATP. Los ejemplos incluyen siltiofam.
- (39) Los “fungicidas de pirimidinamida” (código 39 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de los hongos alterando la biosíntesis de los fosfolípidos, e incluyen diflumetorim.
- 45 (40) Los “fungicidas de amida de ácido carboxílico (CAA)” (código 40 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) se proponen para inhibir la biosíntesis de los fosfolípidos y la deposición de la pared celular. La inhibición de estos procesos evita el crecimiento y lleva a la muerte del hongo diana. Los fungicidas de amidas de ácidos carboxílicos incluyen fungicidas de amidas de ácido cinámico, carbamato de valinamida y amidas de ácido mandélico. Las amidas de ácido cinámico incluyen dimetomorf y flumorf. Los carbamatos de valinamida incluyen bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, iprovalicarb, valifenalato y valifenal. Las amidas de ácido mandélico  
50 incluyen mandipropamid,  $N$ -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida y  $N$ -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida.



(41) Los “fungicidas antibióticos de tetraciclina” (código 41 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NADH)-oxidoreductasa del complejo 1. Los ejemplos incluyen oxitetraciclina.

5 (42) Los “fungicidas de tiocarbamato (b42)” (código 42 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) incluyen metasulfocarb.

(43) Los “fungicidas de benzamida” (código 43 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inhiben el crecimiento de los hongos por deslocalización de proteínas similares a la espectrina. Los ejemplos incluyen fungicidas de acilpicolida, tales como fluopicolida y fluopiram.

10 (44) Los “fungicidas de inducción de defensa de la planta hospedante” (código P del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) inducen mecanismos de defensa de la planta hospedante. Los fungicidas de inducción de defensa de la planta hospedante incluyen fungicidas de benzo-tiadiazol, benzisotiazol y tiadiazol-carboxamida. Los benzo-tiadiazoles incluyen acibenzolar-S-metilo. Los benzisotiazoles incluyen probenazol. Las tiadiazol-carboxamidas incluyen tiadinilo e isotianilo.

15 (45) Los “fungicidas con actividad de contacto en múltiples sitios” inhiben el crecimiento fúngico a través de múltiples sitios de acción y tienen actividad de contacto/preventiva. Esta clase de fungicidas incluye: (45.1) “fungicidas de cobre” (código M1 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (45.2) “fungicidas de azufre” (código M2 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (45.3) “fungicidas de ditiocarbamato” (código M3 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (45.4) “fungicidas de ftalimida” (código M4 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (45.5) “fungicidas de cloronitrilo” (código M5 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (45.6) “fungicidas de sulfamida” (código M6 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (45.7) “fungicidas de guanidina” (código M7 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (45.8) “fungicidas de triazina” (código M8 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) y (45.9) “fungicidas de quinona” (código M9 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)). Los “fungicidas de cobre” son compuestos inorgánicos que contienen cobre, típicamente en estado de oxidación del cobre (II); los ejemplos incluyen oxiclورو de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluyendo composiciones tales como mezcla de Burdeos (sulfato de cobre tribásico). Los “fungicidas de azufre” son sustancias químicas inorgánicas que contienen anillos o cadenas de átomos de azufre, los ejemplos incluyen azufre elemental. Los “fungicidas de ditiocarbamato” contienen un resto molecular de ditiocarbamato, los ejemplos incluyen mancozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, tiram, zineb y ziram. Los “fungicidas de ftalimida” contienen un resto molecular de ftalimida, los ejemplos incluyen folpet, captán y captafol. Los “fungicidas de cloronitrilo” contienen un anillo aromático sustituido con cloro y ciano, los ejemplos incluyen clorotalonilo. Los “fungicidas de sulfamida” incluyen diclofluamid y tolifluamid. Los “fungicidas de guanidina” incluyen dodina, guazatina, albesilato de iminocadina y triacetato de iminocadina. Los “fungicidas de triazina” incluyen anilazina. Los “fungicidas de quinona” incluyen ditanona.

20  
25  
30

35 (46) Los “fungicidas distintos de los fungicidas de las clases (1) a (45)” incluyen determinados fungicidas cuyo modo de acción puede ser desconocido. Estos incluyen: (46.1) “fungicidas de tiazol-carboxamida” (código U5 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (46.2) “fungicidas de fenil-acetamida” (código U6 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (46.3) “fungicidas de quinazolinona” (código U7 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)), (46.4) “fungicidas de benzofenona” (código U8 del *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC)) y (46.5) “fungicidas de triazolopirimidina”. Las tiazol-carboxamidas incluyen etaboxam. Las fenil-acetamidas incluyen ciflufenamid y *N*-[[[ciclopropilmetoxi]amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]bencenoacetamida. Las quinazolinonas incluyen proquinazid y 2-butoxi-6-yodo-3-propil-4*H*-1-benzopirano-4-ona. Las benzofenonas incluyen metrafenona. Las triazolopirimidinas incluyen ametoctradina. La clase (b46) incluye también betoxazina, neo-asozina (metanoarsonato férrico), pirrolnitrina, quinometionato, *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida, *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida, 2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-2-[3-(2-metoxifenil)-2-tiazolidinilideno]acetonitrilo, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina, *N*-[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato de 4-fluorofenilo, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina, *N*-(4-cloro-2-nitrofenil)-*N*-etil-4-metilbencenosulfonamida, *N*-[[[ciclopropilmetoxi]amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]bencenoacetamida, *N*-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-*N*-etil-*N*-metilmetanimidamida, 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-2-(1-metiletil)-4-(2-metilfenil)-5-amino-1*H*-pirazol-3-ona, *N*-[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-*N*-[9-(difluorometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida, *N*-[9-(dibromometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida, *N*-[9-(dibromometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, *N*-[9-(difluorometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida y *N*-[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida.

40  
45  
50  
55

60 Por lo tanto, es importante destacar una mezcla (es decir, una composición) que comprende un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A y al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases (1) a (46) antes descritas. También, es importante destacar una composición que comprende dicha mezcla (en una cantidad eficaz como fungicida) y que comprende además al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en

tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Es especialmente importante destacar una mezcla (es decir, una composición) que comprende un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A y al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo de compuestos específicos enumerados anteriormente en relación con las clases (1) a (46). También, es importante destacar una composición que comprende dicha mezcla (en una cantidad eficaz como fungicida) y que comprende además al menos un tensioactivo adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

Ejemplos de otros agentes o compuestos biológicamente activos con los que se pueden formular los compuestos de esta invención son: insecticidas, tales como abamectina, acefato, acetamiprid, acrinatrina, amidoflomet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfos-metilo, bifentrina, bifenazato, buprofezina, carbofurano, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluazurón, clorpirifos, clorpirifos-metilo, cromafenoazida, clotianidina, ciantraniliprol (3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida), ciflumetofeno, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, cirmazina, deltametrina, diafenturón, diazinón, dieldrina, diflubenzurón, dimeflutrina, dimetoato, dinotefurano, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenimer (UR-50701), flufenoxurón, fonofos, halofenozida, hexaflumurón, hidrametilnón, imidacloprid, indoxacarb, isofenfos, lufenurón, malatión, metaflumizona, metaldehído, metamidofos, metidatión, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoflutrina, milbemicin-oxima, monocrotofos, metoxifenozida, nicotina, nitenpiram, nitiazina, novalurón, noviflumurón (XDE-007), oxamilo, paratión, paratión-metilo, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofos, proflutrina, pimetrocina, pirafuprol, piretrina, piridallilo, pirifluquinazán, piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno (BSN 2060), espirotetramat, sulprofos, tebufenozida, teflubenzurón, teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfón y triflumurón; y agentes biológicos que incluyen bacterias entomopatógenas, tales como *Bacillus thuringiensis* subesp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subesp. *kurstaki* y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, Cellcap, MPV, MPVII); hongos entomopatógenos, tales como el hongo verde de la muscardina; y virus entomopatógenos que incluyen baculovirus, virus nucleopolihedro (NPV), tal como HzNPV, AfNPV; y virus de granulosis (GV), tal como CpGV.

Los compuestos de esta invención y sus composiciones se pueden aplicar a plantas transformadas genéticamente para expresar proteínas tóxicas para plagas de invertebrados (tales como delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*). El efecto de los compuestos fungicidas aplicados exógenamente de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas de la toxina expresada.

Referencias generales para agentes protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen *The Pesticide Manual, 13th Edition*, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 y *The BioPesticide Manual, 2nd Edition*, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

Para realizaciones donde se utilizan uno o más de estos diversos componentes de mezcla, la relación en peso de estos diversos componentes de mezcla (en total) con respecto al compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A está típicamente entre aproximadamente 1:3000 y aproximadamente 3000:1. Se deben destacar las relaciones en peso entre aproximadamente 1:300 y aproximadamente 300:1 (por ejemplo, relaciones entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1). Un experto en la técnica puede determinar fácilmente por simple experimentación las cantidades biológicamente eficaces de los ingredientes activos necesarios para el espectro deseado de actividad biológica. Es evidente, que la inclusión de estos componentes adicionales puede ampliar el espectro de enfermedades controladas más allá del espectro controlado por el compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A solo.

En algunas ocasiones, las combinaciones de un compuesto de esta invención con otros agentes o compuestos biológicamente activos (especialmente fungicidas), es decir ingredientes activos, puede dar como resultado un efecto superior al aditivo (es decir, sinérgico). Siempre es deseable reducir la cantidad de ingredientes activos liberados en el medio ambiente a la vez que se garantiza un control eficaz de plagas. Cuando se produce la sinergia de los ingredientes activos fungicidas a tasas de aplicación que dan niveles de control fúngico agrónomicamente satisfactorios, dichas combinaciones pueden ser ventajosas para reducir los costes de producción de cultivos y disminuir la carga medioambiental.

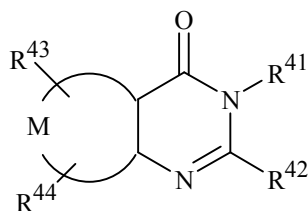
Es importante destacar una combinación de un compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A con al menos otro ingrediente fungicida activo. Es especialmente importante destacar una combinación en la que el otro ingrediente fungicida activo tiene un sitio de acción diferente de los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 1A. En algunas ocasiones, una combinación con al menos otro ingrediente fungicida activo que tenga un espectro de control similar pero un sitio de acción diferente será especialmente ventajosa para la gestión de la resistencia. De este modo, una composición de la presente invención puede comprender además una cantidad biológicamente eficaz de al menos un ingrediente fungicida activo adicional que tenga un espectro de control similar pero un sitio de acción diferente.

Es especialmente importante destacar composiciones que además del compuesto de Fórmula 1 o Fórmula 1A incluyen al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: (1) fungicidas de alquilenbis(ditiocarbamato); (2) cimoxanilo; (3) fungicidas de fenilamida; (4) fungicidas de pirimidinona; (5)

- clorotalonilo; (6) carboxamidas que actúan en el complejo II del sitio de transferencia de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial fúngica; (7) quinoxifeno; (8) metrafenona; (9) ciflufenamid; (10) ciprodinilo; (11) compuestos de cobre; (12) fungicidas de ftalimida; (13) fosetil-aluminio; (14) fungicidas de bencimidazol; (15) ciazofamid; (16) fluazinam; (17) iprovalicarb; (18) propamocarb; (19) validomicina; (20) fungicidas de diclorofenil-dicarboximida; (21) zoxamida; (22) fluopicolida; (23) mandipropamid; (24) amidas de ácidos carboxílicos que actúan en la biosíntesis de los fosfolípidos y en la deposición de la pared celular; (25) dimetomorf; (26) inhibidores de la biosíntesis de esteroides no DMI; (27) inhibidores de desmetilasa en la biosíntesis de esteroides; (28) fungicidas del complejo  $bc_1$ ; y sales de los compuestos (1) a (28).

A continuación se proporcionan descripciones adicionales de clases de compuestos fungicidas.

- 10 Los fungicidas de pirimidinona (grupo (4)) incluyen compuestos de Fórmula **A1**



**A1**

en donde M forma un anillo de fenilo, piridina o tiofeno condensado; R<sup>41</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>42</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>43</sup> es halógeno; y R<sup>44</sup> es hidrógeno o halógeno.

- 15 Los fungicidas de pirimidinona se describen en la publicación de solicitud de patente PCT WO 94/26722 y en las patentes de EE.UU. 6.066.638, 6.245.770, 6.262.058 y 6.277.858. Es importante destacar los fungicidas de pirimidinona seleccionados del grupo: 6-bromo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona, 6,8-diyodo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona, 6-yodo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona (proquinazid), 6-cloro-2-propoxi-3-propiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-bromo-2-propoxi-3-propiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 7-bromo-2-propoxi-3-propiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-bromo-2-propoxi-3-propilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6,7-dibromo-2-propoxi-3-propiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y 3-(ciclopropilmetil)-6-yodo-2-(propiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

- 25 Los inhibidores de biosíntesis de esteroides (grupo (27)) controlan los hongos inhibiendo las enzimas en la vía de la biosíntesis de los esteroides. Los fungicidas inhibidores de la desmetilasa tienen un sitio de acción común dentro de la vía de la biosíntesis de los esteroides fúngicos, que implica la inhibición de la desmetilación en la posición 14 de lanosterol o 24-metilen-dihidrolanoesterol, que son precursores de los esteroides en los hongos. A los compuestos que actúan en este sitio se les denomina habitualmente inhibidores de la desmetilasa, fungicidas DMI o DMI. En la bibliografía bioquímica a la enzima desmetilasa se la denomina en ocasiones con otros nombres, incluyendo citocromo P-450 (14DM). La enzima desmetilasa se describe, por ejemplo, en *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 13175-79 y en las referencias que se citan en la misma. Los fungicidas DMI se dividen en varias clases químicas: azoles (incluyendo triazoles e imidazoles), pirimidinas, piperazinas y piridinas. Los triazoles incluyen azaconazol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluyendo diniconazol-M), epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, protioconazol, quinconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol y uniconazol. Los imidazoles incluyen clotrimazol, econazol, imazalilo, isoconazol, miconazol, oxpoconazol, procloraz y triflumizol. Las pirimidinas incluyen fenarimol, nuarimol y triarimol. Las piperazinas incluyen triforina. Las piridinas incluyen butiobato y pirifenox. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que todos los fungicidas antes mencionados son fungicidas DMI como describen K. H. Kuck et al., en *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205-258.

- 40 Los fungicidas del complejo  $bc_1$  (grupo 28) tienen un modo fungicida de acción que inhibe el complejo  $bc_1$  en la cadena de respiración mitocondrial. En la bibliografía bioquímica, algunas veces se hace referencia al complejo  $bc_1$  por otros nombres, incluyendo complejo III de la cadena de transferencia de electrones, y ubihidroquinona: citocromo *c*-oxidoreductasa. Este complejo se identifica exclusivamente por el número EC1.10.2.2 de EC (Enzyme Commission). El complejo  $bc_1$  se describe, por ejemplo, en *J. Biol. Chem.* 1989, 264, 14543-48; *Methods Enzymol.* 1986, 126, 253-71; y en las referencias citadas en ellos. Se sabe que los fungicidas de estrobilurina, tales como azoxiestrobina, dimoxiestrobina, enestroburina (SYP-Z071), fluoxaestrobina, kresoximmetilo, metominoestrobina, orisaestrobina, picoxiestrobina, piracluestrobina, pirametoestrobina, piraoxiestrobina y trifloxiestrobina tienen este modo de acción (H. Sauter et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1328-1349). Otros compuestos fungicidas que inhiben el complejo  $bc_1$  en la cadena de respiración mitocondrial incluyen la famoxadona y la fenamidona.

Los alquilenobis(ditiocarbamatos) (grupo (1)) incluyen compuestos como mancozeb, maneb, propineb y zineb. Las fenilamidas (grupo (3)) incluyen compuestos como metalaxilo, benalaxilo, furalaxilo y oxadixilo. Las carboxamidas (grupo (6)) incluyen compuestos como boscalid, carboxina, fenfuram, flutolanilo, furametpir, mepronilo, oxicarboxina, tifulzamida, pentiopirad y *N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Publicación de patente PCT WO 2003/010149), y se sabe que inhiben la función mitocondrial interrumpiendo el complejo II (succinato-deshidrogenasa) en la cadena respiratoria de transporte de electrones. Los compuestos de cobre (grupo (11)) incluyen compuestos, tales como oxiclورو de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluyendo composiciones tal como la mezcla de Burdeos (sulfato de cobre tribásico). Las ftalimidas (grupo (12)) incluyen compuestos tales como folpet y captano. Los fungicidas de bencimidazola (grupo (14)) incluyen benomilo y carbendazim. Los fungicidas de diclorofenil-dicarboximida (grupo (20)) incluyen clozolinato, diclozolina, iprodiona, isovalediona, miclozolina, procimidona y vinclozolina.

Los inhibidores de la biosíntesis de esteroides no DMI (grupo (26)) incluyen fungicidas de morfolina y piperidina. Las morfolininas y piperidininas son inhibidoras de la biosíntesis de esteroides y se ha demostrado que inhiben las etapas en la vía de la biosíntesis de esteroides en un momento posterior al de las inhibiciones conseguidas por la biosíntesis de esteroides DMI (grupo (27)). Las morfolininas incluyen aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf y trimorfamida. Las piperidininas incluyen fenpropidina.

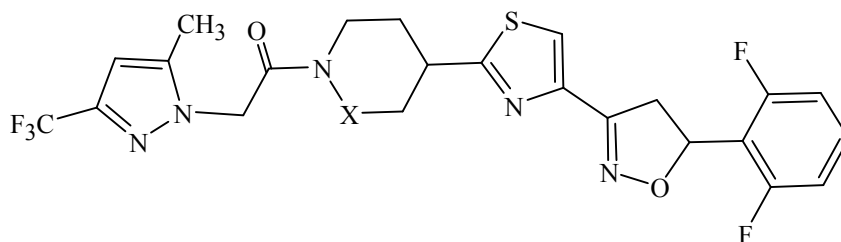
Es importante destacar también las combinaciones de compuestos de Fórmula 1 o Fórmula 1A con azoxiestrobina, kresoxim-metilo, trifloxiestrobina, piraclostrobina, picoxiestrobina, dimoxiestrobina, metominoestrobina/fenominoestrobina, carbendazima, clorotalonilo, quinoxifeno, metrafenona, ciflufenamid, fenpropidina, fenpropimorf, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, flusilazol, hexaconazol, ipconazol, metconazol, penconazol, propiconazol, proquinazid, protioconazol, tebuconazol, triticonazol, famoxadona, procloraz, pentiopirad y boscalid (nicobifeno).

Para un mejor control de las enfermedades de las plantas producidas por agentes patógenos fúngicos de las plantas (por ejemplo, una tasa de uso menor o un espectro más amplio de agentes patógenos de las plantas controlados) o de la gestión de la resistencia están las mezclas de un compuesto de esta invención con un fungicida seleccionado del grupo: azoxiestrobina, kresoxim-metilo, trifloxiestrobina, piracloestrobina, picoxiestrobina, dimoxiestrobina, metominoestrobina/fenominoestrobina, quinoxifeno, metrafenona, ciflufenamid, fenpropidina, fenpropimorf, ciproconazol, epoxiconazol, flusilazol, metconazol, propiconazol, proquinazid, protioconazol, tebuconazol, triticonazol, famoxadona y pentiopirad.

Las mezclas específicamente preferidas (los números de los compuestos se refieren a los compuestos de las Tablas Índice A-B) se seleccionan del grupo: combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con azoxiestrobina, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con kresoxim-metilo, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con trifloxiestrobina, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con piracloestrobina, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con picoxiestrobina, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con dimoxiestrobina, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con metominoestrobina/fenominoestrobina, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con quinoxifeno, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con metrafenona, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con ciflufenamid, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con fenpropidina, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con fenpropimorf, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con ciproconazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con epoxiconazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con flusilazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con metconazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con propiconazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con protioconazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con tebuconazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con triticonazol, combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con famoxadona, y combinaciones del compuesto 1, el compuesto 2 o el compuesto 3 con pentiopirad.

La tasa de aplicación requerida para el control eficaz (es decir, la "cantidad biológicamente eficaz") dependerá de factores tales como las enfermedades de las plantas que se han de controlar, la ubicación, la época del año, el cultivo receptor, la humedad ambiente, la temperatura y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente por simple experimentación la cantidad biológicamente eficaz necesaria para el nivel deseado de control de enfermedad de la planta. Los siguientes ensayos A-C demuestran la eficacia del control de los compuestos de esta invención sobre agentes patógenos específicos. Sin embargo, la protección por control de los agentes patógenos proporcionada por los compuestos no se limita a estos ensayos (es decir, los ensayos A-C siguientes). Las descripciones de los compuestos se proporcionan en las Tablas Índice A-B siguientes. En las Tablas Índice se utilizan las abreviaturas siguientes: Me es metilo, Ph es fenilo y Ac significa acetilo. La abreviatura "Comp. N<sup>o</sup>" significa el número de compuesto y "Ej." significa "Ejemplo" y le sigue un número que indica en qué ejemplo se prepara el compuesto. El valor numérico que se indica bajo el encabezamiento de la columna "AP+ (M+1)", es el peso molecular del ión precursor de mayor abundancia isotópica (M+1) formado por adición a la molécula de H<sup>+</sup> (peso molecular 1), observado por espectrometría de masas utilizando ionización química a presión atmosférica (AP<sup>+</sup>). No se incluye la presencia de iones moleculares que contengan menor abundancia de isótopos con un peso atómico de uno o mayor (por ejemplo, <sup>37</sup>Cl, <sup>81</sup>Br).

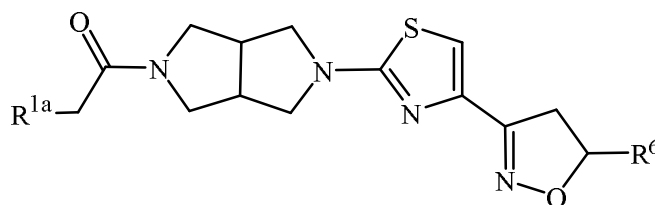
Tabla Índice A



Comp. N°	X	AP+ (M+1)	RMN <sup>1</sup> H
1 (Ej. 1)	NH	541	*
2 (Ej. 2)	N-Ac	583	*
3 (Ej. 3)	O	542	*

\* Véase la Tabla Índice C para los datos de RMN <sup>1</sup>H

Tabla índice B



Comp. N°	R <sup>1a</sup>	R <sup>6</sup>	MS (M+1)	RMN <sup>1</sup> H
4	2,5-di-Me-Ph	2,6-di-F-Ph	523	*
5	2,5-di-Me-Ph	Ph	487	*
6 (Ej. 4)	5-Me-3-CF <sub>3</sub> -pirazol-1-ilo	2,6-di-F-Ph	567	*
7	5-Me-3-CF <sub>3</sub> -1 <i>H</i> -pirazol-1-ilo,	Ph	531	*

\* Véase la Tabla Índice C para los datos de RMN <sup>1</sup>H.

Tabla índice C

Comp. N°	Datos de RMN <sup>1</sup> H (solución en CDCl <sub>3</sub> salvo que se indique lo contrario) <sup>a</sup>
1	δ (-40°C, CD <sub>3</sub> CN): 1,95-2,10 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 4H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 5,25-5,45 (m, 2H), 6,10-6,20 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,43-7,55 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).
2	δ 2,00-2,38 (m, 8H), 2,85-3,90 (m, 5H), 4,30-4,80 (m, 2H), 4,90-5,10 (m, 2H), 6,02-6,15 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,85-6,98 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,75 (s, 1H).
3	δ 2,05-2,20 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 4H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,02-6,12 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,85-6,98 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,72 (s, 1H).
4	δ 7,26-7,29 (m, 1H), 6,68-6,98 (m, 6H), 6,0-6,06 (m, 1H), 3,53-3,83 (m, 5H), 3,47 (s, 2H), 3,39-3,44 (m, 5H), 3,08-3,11 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
5	δ 7,31-7,40 (m, 5H), 7,05-7,06 (d, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,68-5,72 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 5H), 3,58 (s, 2H), 3,28-3,58 (m, 5H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
6	δ 7,27-7,29 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,0-6,03 (m, 1H), 4,81-4,93 (q, 2H), 3,5-3,88 (m, 10H), 3,1-3,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).
7	δ 7,31-7,40 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,68-5,73 (m, 1H), 4,85-4,89 (q, 2H), 3,74-3,88 (m, 5H), 3,1-3,53 (m, 7H), 2,32 (s, 3H).

<sup>a</sup>Los datos de RMN <sup>1</sup>H están expresados en ppm campo descendente en tetrametilsilano. Los acoplamiento se designan por (s)-singlete, (d)-doblete, (q)-cuartete y (m)-multiplete.

**Ejemplos biológicos de la invención**

Protocolo general para preparar las suspensiones de ensayo para los ensayos A–C: los compuestos de ensayo se disolvieron primero en acetona en una cantidad igual a 3% del volumen final y a continuación se pusieron en suspensión a la concentración deseada (en ppm) en acetona y agua purificada (mezcla 50/50 en volumen) que contenía 250 ppm del tensioactivo Trem<sup>®</sup> 014 (ésteres de alcoholes polihidroxilados). Las suspensiones de ensayo resultantes se utilizaron a continuación en los ensayos A–C. La pulverización de una suspensión de ensayo de 200 ppm hasta el punto de escurrimiento en las plantas de ensayo fue el equivalente a una tasa de 800 g/ha. Salvo que se indique lo contrario, los valores de la puntuación indican que se utilizó una suspensión de ensayo de 200 ppm. (Un asterisco “\*” junto al valor de puntuación indica que se utilizó una suspensión de ensayo de 40 ppm.)

**10 Ensayo A**

Se inocularon plántulas de vid con una suspensión de esporas de *Plasmopara viticola* (el agente causante del mildiu de la vid) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h. Después de un breve período de secado, las plántulas de vid se pulverizaron con la suspensión de ensayo hasta el punto de escurrimiento y a continuación se trasladaron a una cámara de cultivo a 20°C durante 5 días y después se devolvieron a una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h. Tras su retirada, se realizaron las valoraciones visuales de la enfermedad.

**Test B**

La suspensión de ensayo se pulverizó hasta el punto de escurrimiento sobre plántulas de tomate. Al día siguiente, se inocularon las plántulas con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causante del tizón tardío del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h y después se trasladaron a una cámara de cultivo a 20°C durante 5 días, tras lo cual se realizaron las valoraciones visuales de la enfermedad.

**Test C**

Se inocularon plántulas de tomate con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causante del tizón tardío del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 17 h. Después de un breve período de secado, las plántulas de tomate se pulverizaron con una suspensión de ensayo hasta el punto de escurrimiento y a continuación se trasladaron a una cámara de cultivo a 20°C durante 4 días, tras lo cual se realizaron las valoraciones visuales de la enfermedad.

Además de los ensayos A–C, los compuestos también se pulverizaron en 2 conjuntos separados de plantas de tomate, que se inocularon con *Botrytis cinerea* o *Alternaria solani* 24 h después del tratamiento y plantas de trigo, que se inocularon con *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*. Los compuestos de ensayo no mostraron actividad contra estos agentes patógenos adicionales bajo las condiciones de ensayo a las tasas de aplicación ensayadas.

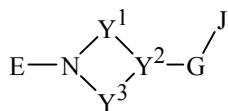
Los resultados de los ensayos A-C se dan en la Tabla A. En la tabla, una valoración de 100 indica un control de la enfermedad del 100% y una valoración de 0 indica que no hay ningún control de la enfermedad (en relación con los controles). Un asterisco “\*” junto al valor de puntuación indica que se utilizó una suspensión de ensayo de 40 ppm.

Tabla A

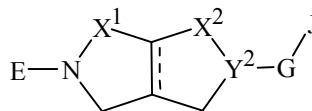
Comp. N°	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C
1	99*	100*	99*
2	89*	100*	98*
3	100*	100*	99*
4	99*	100*	99*
5	81*	92*	64*
6	99*	100*	99*
7	57*	100*	99*

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la Fórmula 1 o de la Fórmula 1A, sus N-óxidos y sales,



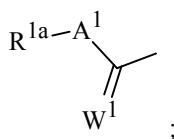
1



1A

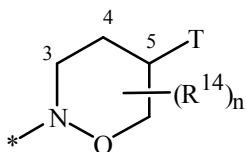
5 en donde

E es

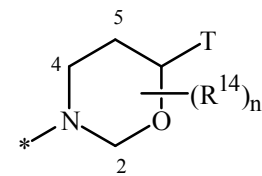


E-1

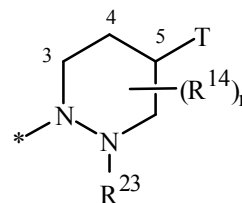
Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> en la Fórmula 1 forman un anillo seleccionado de



L-1



L-2

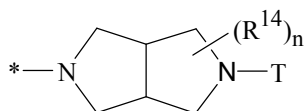


L-9

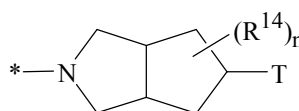
10

en donde el enlace que se proyecta hacia la izquierda, marcado con un \* en L-1, L-2 y L-9, está unido a E en la Fórmula 1 y el enlace que se proyecta hacia la derecha, marcado con una T, está unido a G en la Fórmula 1;

Y<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> en la Fórmula 1A forman un anillo seleccionado de



L-60



L-64

15

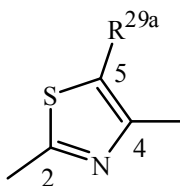
en donde el enlace que se proyecta a la izquierda, marcado con un \* en L-60 y L-64, está unido a E en la Fórmula 1A y el enlace que se proyecta a la derecha, marcado con una T, está unido a G en la Fórmula 1A;

n es un número entero de 0 a 4;

20 R<sup>14</sup> es H, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>23</sup> es H;

G es



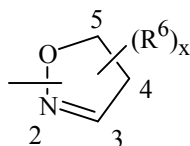
G-1

en donde el enlace que se proyecta hacia la izquierda está unido a  $Y^2$  en la Fórmula **1** o en la Fórmula **1A** y el enlace que se proyecta a la derecha está unido a J en la Fórmula **1** o en la Fórmula **1A**;

$R^{29a}$  es H;

J es

5



J-29

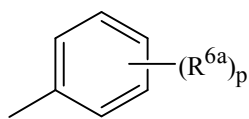
en donde el enlace que se muestra que se proyecta hacia la izquierda está unido a G en la Fórmula **1** o Fórmula **1A** y a un átomo de carbono disponible del anillo J;

x es 1;

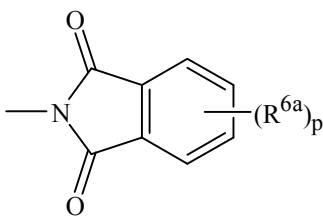
10  $R^6$  es -ZQ;

Z es un enlace directo;

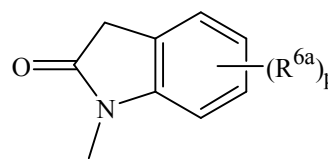
Q se selecciona de:



Q-45

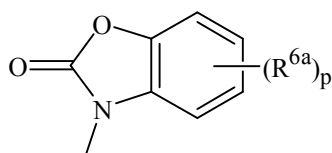


Q-63

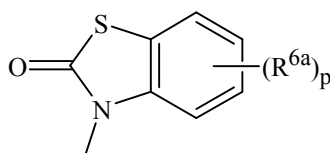


Q-65

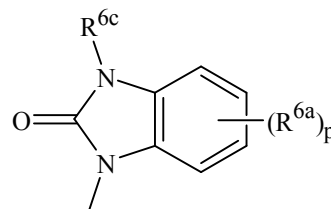
15



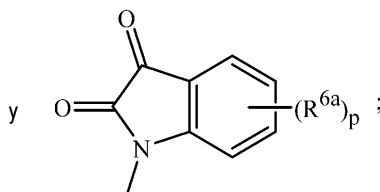
Q-70



Q-71



Q-72



Q-84

cada  $R^{6a}$  es independientemente F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, metilo o metoxi;

20  $R^{6c}$  es H o metilo;

p es 0, 1 o 2;

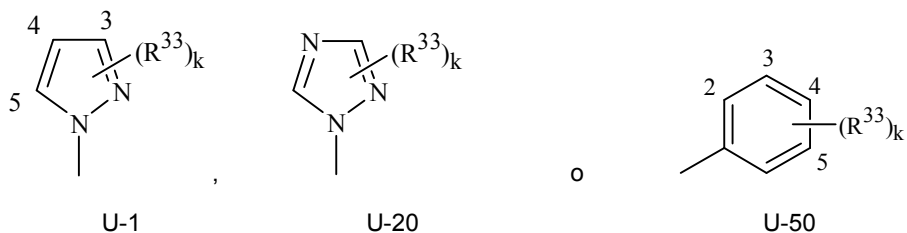
$A^1$  es CHR<sup>15</sup>;

$R^{15}$  es H;

$W^1$  es O;



R<sup>1a</sup> es



en donde R<sup>33</sup> está unido a un átomo de carbono del anillo, dicho R<sup>33</sup> se selecciona de R<sup>33a</sup>;

5 k es 1 o 2; y

cada R<sup>33a</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona,

10 1-[2-acetil-4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-1(2H)-piridazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona;

1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]tetrahidro-2H-1,2-oxazin-2-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona; y

15 1-[5-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona.

3. Una composición fungicida que comprende: (a) un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y (b) al menos otro fungicida.

20 4. Una composición fungicida que comprende: (a) un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

5. Un método para controlar enfermedades de plantas causadas por agentes patógenos fúngicos de las plantas, que comprende aplicar a la planta o una de sus partes o a la semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2.