

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 115**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A01N 43/78 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2011 E 11721487 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2571873**

54 Título: **Bis(difluorometil)pirazoles como fungicidas**

30 Prioridad:

18.05.2010 US 345796 P

18.05.2010 EP 10163067

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

08.09.2015

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 50

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

CRISTAU, PIERRE;

HOFFMANN, SEBASTIAN;

KLUTH, JOACHIM;

SEITZ, THOMAS;

TSUCHIYA, TOMOKI;

WASNAIRE, PIERRE;

BENTING, JÜRGEN y

WACHENDORFF-NEUMANN, ULRIKE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 115 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

Bis(difluorometil)pirazoles como fungicidas

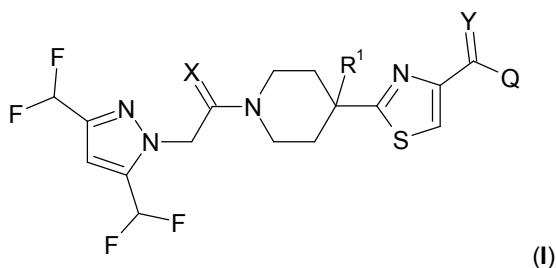
La presente invención se refiere a nuevos derivados de bis(difluorometil)pirazol, a procedimientos para la preparación de los mismos, al uso de los mismos para el control de microorganismos no deseados, en especial los hongos fitopatógenos, en la protección de los cultivos, en los sectores doméstico y de higiene y en la protección de materiales, y también a las composiciones para la protección de los cultivos que comprenden estos derivados de bis(difluorometil)pirazol.

Ya se sabe que se pueden usar derivados de pirazol sustituidos particulares como composiciones fungicidas para la protección de cultivos (véanse los documentos WO 2007/014290, WO 2008/013925, WO 2008/013622, WO 2008/091594, WO 2008/091580, WO 2009/055514, WO 2009/094407, WO 2009/094445). Sin embargo, de forma específica en tasas de aplicación relativamente bajas, la eficacia fungicida de estos compuestos no siempre es suficiente.

Ya que las exigencias ecológicas y económicas realizadas sobre las composiciones modernas para la protección de cultivos están aumentando constantemente, por ejemplo con respecto al espectro de actividad, toxicidad, selectividad, tasa de aplicación, formación de residuos y elaboración favorable, y también puede haber problemas, por ejemplo, con resistencias, es un objetivo constante el desarrollo de nuevas composiciones para la protección de los cultivos, en especial fungicidas, que tienen ventajas sobre las composiciones conocidas al menos en algunas áreas.

Se ha encontrado ahora que, de forma sorprendente, los derivados de bis(difluorometil)pirazol actuales consiguen al menos algunos aspectos de los objetivos que se han mencionado y son adecuados para su uso como composiciones para la protección de los cultivos, en especial como fungicidas.

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que cada uno de los símbolos se define como sigue a continuación:

X representa oxígeno o azufre,

R¹ representa hidrógeno o halógeno,

Y representa oxígeno o azufre,

Q representa -NR²R³,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₂-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₃, alcocixarbonilo C₂-C₃, alquilaminocarbonilo C₂-C₃ o dialquilaminocarbonilo C₃-C₅,

R³ representa un sistema de anillo bicíclico saturado o parcialmente saturado, sin sustituir o sustituido de 8 a 11 miembros, o es un sistema de anillo tricíclico saturado o parcialmente saturado, sin sustituir o sustituido, de 10 a 15 miembros; cada sistema de anillo puede contener dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta tres átomos de nitrógeno) y dado el caso de uno a tres miembros de anillo que se pueden seleccionar del grupo de C(=O), C(=S), S(=O) y S(=O)₂

R² y R³ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterociclilo saturado o parcialmente saturado, sin sustituir o sustituido de 5 ó 6 miembros

R³ representa -CR⁴R⁵R⁶,

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-

C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, alcóxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcóxicarbonilo C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquiloaminocarbonilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₃-C₆,

R⁵ representa fenilo, bencilo, naftalenilo, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituido o un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

5 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₄ o alcóxialquilo C₂-C₄,

o

10 R² y R⁴ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un sistema de anillo sin sustituir o sustituido de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta dos átomos de nitrógeno),

o

15 R² y R⁵ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un sistema de anillo sin sustituir o sustituido de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta dos átomos de nitrógeno),

o

R⁴ y R⁶ forman, junto con el carbono al que están unidos, un sistema de anillo sin sustituir o sustituido de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta un átomo de nitrógeno),

20 o

R⁴ y R⁵ forman, junto con el carbono al que están unidos, un sistema de anillo sin sustituir o sustituido de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta un átomo de nitrógeno),

y las sales agroquímicamente activas de los mismos.

25 Otro objetivo de la invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) como fungicidas.

Los derivados de bis(difluorometil)pirazol de la presente invención de fórmula (I) y las sales agroquímicamente activas de los mismos son muy adecuados para el control de los hongos nocivos fitopatógenos. Los compuestos de la presente invención que se han mencionado anteriormente presentan, en particular, una actividad fungicida potente y se pueden usar en la protección de cultivos, en el sector doméstico y de higiene y en la protección de materiales.

30

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en forma pura o como mezclas de las diferentes formas isómeras posibles, en especial de estereoisómeros, tales como E y Z, treo y eritro, y también isómeros ópticos, tales como isómeros R y S o atropisómeros, y, si fuera apropiado, también tautómeros. Se reivindican tanto los isómeros E como los isómeros Z, al igual que los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y también todas las formas tautoméricas posibles.

35

Los derivados de bis(difluorometil)pirazol que se pueden usar de acuerdo con la presente invención se definen en términos generales mediante la fórmula (I). Se dan a continuación las definiciones de los radicales preferentes para las fórmulas que se han especificado anteriormente y a continuación. Estas definiciones se aplican igualmente a los productos finales de fórmula (I) y a todos los productos intermedios (véase también a continuación como "Explicaciones de los procedimientos y de los productos intermedios").

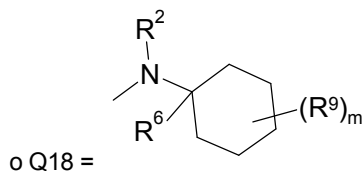
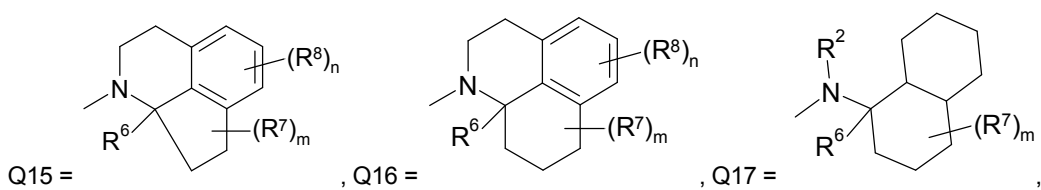
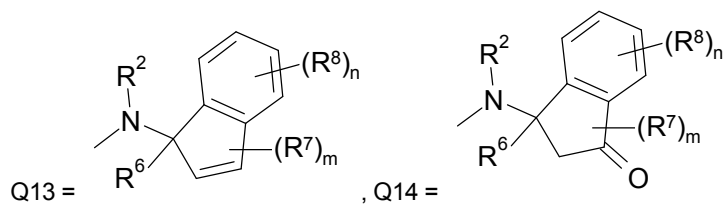
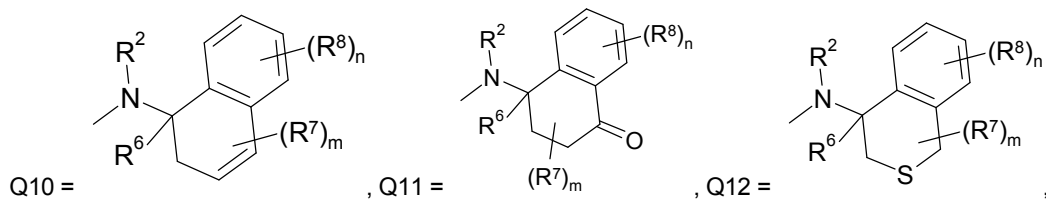
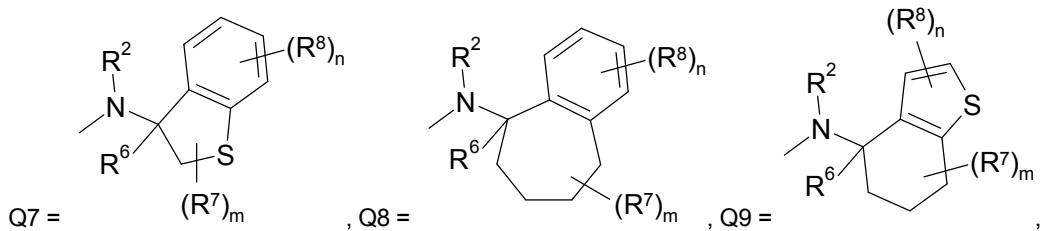
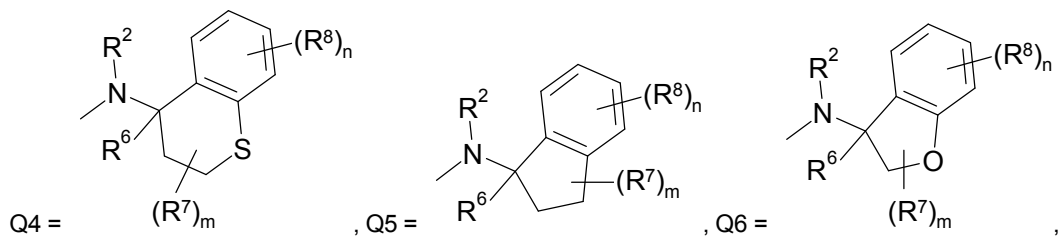
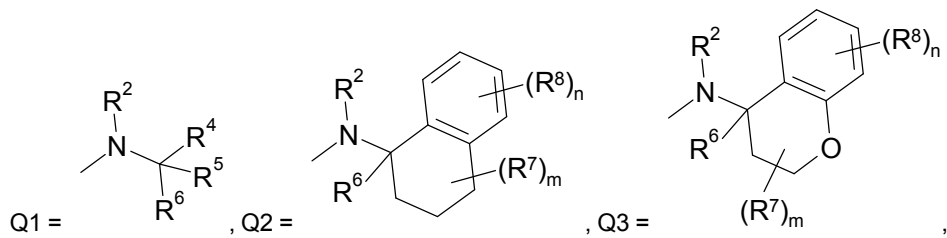
40

X representa preferentemente oxígeno,

R¹ representa preferentemente hidrógeno o flúor,

45 Y representa preferentemente oxígeno,

Q representa preferentemente



Q representa más preferentemente Q1, Q2, Q5, Q9, Q11, Q14, Q15 o Q16,

Q representa incluso más preferentemente Q2, Q5 o Q9,

10 Q representa en especial preferentemente Q2,

m representa preferentemente 0, 1 ó 2,

- m representa más preferentemente 0 ó 1,
- m representa incluso más preferentemente 0,
- n representa preferentemente 0, 1 ó 2,
- n representa más preferentemente 0 ó 1,
- 5 n representa incluso más preferentemente 0,
- R² representa preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃,
- R² representa más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo,
- R² representa incluso más preferentemente hidrógeno o metilo,
- R⁴ representa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₆,
- 10 R⁴ representa más preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
- R⁴ representa incluso más preferentemente hidrógeno, metilo o etilo,
- R⁵ representa preferentemente fenilo, bencilo o cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituido,
- R⁵ representa más preferentemente fenilo que puede contener hasta tres sustituyentes, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona de forma independiente de la siguiente lista: halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxycarbonilo C₂-C₆, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆, cicloalcoxí C₃-C₆, halocicloalcoxí C₃-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₆, alcoxialcoxí C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsufinilo C₁-C₆, haloalquilsufinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆ o tri(alquil C₁-C₄)sililo,
- 15 R⁵ representa incluso más preferentemente fenilo que puede contener hasta tres sustituyentes, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona de forma independiente de la siguiente lista: cloro, flúor, bromo, yodo, ciano, nitro, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CHCH₃, -CH₂CH₂CH=CH₂, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₂CH₃, -CH₂C≡CCH₃, -CH₂CH₂C≡CH, -CF₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₂CF₃, -CCl₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃, C(=O)CH₂CH₂CH₃, C(=O)CH(CH₃)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₂CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH(CH₃)CH₂CH₃, -OC(CH₃)₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₃, O-ciclohexilo, O-ciclopentilo, O-ciclopropilo, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -SCH₂CH₂CH₂CH₃, -SCH(CH₃)CH₂CH₃, -SC(CH₃)₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCH₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(=O)Me, -S(O)CF₃, -S(=O)₂Me, -S(O)₂CF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂OCH₃, -OCH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂OCH(CH₃)₂ o trimetilsililo,
- 20 R⁶ representa preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄,
- 25 R⁶ representa más preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
- 30 R⁶ representa incluso más preferentemente hidrógeno, metilo o etilo,
- R⁷ representa preferentemente en cada caso de forma independiente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxycarbonilo C₂-C₄, alquilaminocarbonilo C₂-C₄, alquilaminocarboniloxi C₂-C₄, dialquilaminocarbonilo C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxí C₁-C₄, haloalcoxí C₁-C₄, alquilcarboniloxi C₂-C₄, alquilcarboniltio C₂-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsufinilo C₁-C₄, haloalquilsufinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄ o tri(alquil C₁-C₂)sililo,
- 40 R⁷ representa más preferentemente en cada caso de forma independiente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxí C₁-C₄ o alquilcarboniloxi C₂-C₄,
- 45 R⁷ representa incluso más preferentemente en cada caso de forma independiente hidrógeno, metilo, etilo, -CF₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₂CF₃, -CCl₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₃, -OC(=O)CH₃, -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)CH₂CH₂CH₃, -OC(=O)CH(CH₃)₂ o hidroxilo,
- 50 R⁸ representa preferentemente en cada caso de forma independiente alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo,

- amino, nitro, alqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₆, haloalqueno C₁-C₆, haloalquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, halocicloalqueno C₃-C₆, alcoxialqueno C₂-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxycarbonilo C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈, hidroxialqueno C₁-C₄, alcoxí C₁-C₄, haloalcoxí C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsufino C₁-C₄, haloalquilsufino C₁-C₄, alquilsulfono C₁-C₄, haloalquilsulfono C₁-C₄ o tri(alquil C₁-C₂)sililo,
- 5 ^{R⁸} representa más preferentemente en cada caso de forma independiente alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₃, halociclopropilo, alcoxí C₁-C₂, haloalcoxí C₁-C₂ o alquilcarbonilo C₂-C₃,
- 10 ^{R⁸} representa incluso más preferentemente en cada caso de forma independiente flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metilo o -OCH₃,
- 15 ^{R⁹} representa preferentemente de forma independiente alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalqueno C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, cicloalquilalqueno C₄-C₁₀, alquilcicloalqueno C₄-C₁₀, alquilcicloalquilalqueno C₅-C₁₀, halocicloalqueno C₃-C₆, alcoxialqueno C₂-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxycarbonilo C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈, hidroxialqueno C₁-C₄, alcoxí C₁-C₄, haloalcoxí C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsufino C₁-C₄, haloalquilsufino C₁-C₄, alquilsulfono C₁-C₄, haloalquilsulfono C₁-C₄, tri(alquil C₁-C₂)sililo
- o
- 20 ^{R⁹} representa preferentemente de forma independiente fenilo o bencilo que puede contener hasta tres sustituyentes, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona de forma independiente de la siguiente lista: alquilo C₁-C₃, halógeno, ciano, nitro, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, haloalqueno C₂-C₃, haloalquino C₂-C₃, halociclopropilo, alcoxí C₁-C₂ o haloalcoxí C₁-C₂
- ^{R⁹} representa más preferentemente de forma independiente alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxí C₁-C₄, haloalcoxí C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄ o tri(alquil C₁-C₂)sililo
- 25 o
- ^{R⁹} representa más preferentemente de forma independiente fenilo que puede contener hasta tres sustituyentes, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona de forma independiente de la siguiente lista: alquilo C₁-C₃, halógeno, ciano, nitro, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxí C₁-C₂ o haloalcoxí C₁-C₂,
- 30 ^{R⁹} representa incluso más preferentemente de forma independiente cloro, flúor, bromo, yodo, ciano, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(CH₃)₃, -CF₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₂CF₃, -CCl₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH(CH₃)CH₂CH₃, -OC(CH₃)₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -SCH₂CH₂CH₂CH₃, -SCH₂CH(CH₃)₂, -SCH(CH₃)CH₂CH₃, -SC(CH₃)₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCH₂CF₃, -SCF₂CF₃ o trimetilsililo,
- 35 o
- ^{R⁹} representa incluso más preferentemente de forma independiente fenilo que puede contener hasta tres sustituyentes, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona de forma independiente de la siguiente lista: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, cloro, flúor, bromo, yodo, ciano, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂CH=CH₂, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH₂C≡CH, -CF₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₂CF₃, -CCl₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃ o -OCF₂CF₃
- 40

y las sales agroquímicamente activas de los mismos.

- Las definiciones y las explicaciones de los radicales que se han dado anteriormente en términos generales o que se han indicado dentro de las áreas de preferencia, sin embargo, también se pueden combinar las unas con las otras como se desee, es decir incluyendo entre las áreas en particular y las áreas de preferencia preferentes. Se aplican tanto a los productos finales como de forma correspondiente a los compuestos precursores y a los productos intermedios. Además, las definiciones individuales pueden no tener aplicación.
- 45

Se da preferencia a los compuestos de fórmula (I) en la que cada uno de los radicales tiene las definiciones preferentes que se han mencionado anteriormente.

- Se da preferencia particular a los compuestos de fórmula (I) en la que cada uno de los radicales tiene las definiciones preferentes que se han mencionado anteriormente.
- 50

Se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que cada uno de los radicales tiene las definiciones incluso más preferentes que se han mencionado anteriormente.

Se da preferencia especial a los compuestos de fórmula (I) en la que cada uno de los radicales tiene las definiciones especialmente preferentes que se han mencionado anteriormente.

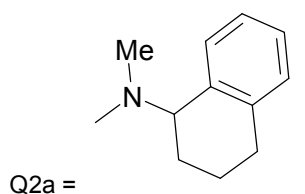
Se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula (I) en la que X es oxígeno, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

- 5 Se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula (I) en la que Y es oxígeno, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es hidrógeno, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

- 10 Se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es flúor, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula (I) en la que Q es



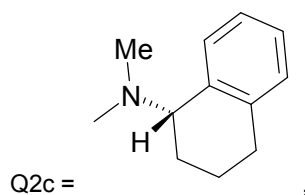
y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula (I) en la que Q es



y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula (I) en la que Q es



y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

- 20 De acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes que se han definido anteriormente, los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades ácidas o básicas y pueden formar sales, y si fuera apropiado también sales internas o aductos con ácidos inorgánicos u orgánicos o con bases o con iones metálicos. Si los compuestos de fórmula (I) llevan grupos amino, alquilamino u otros grupos que confieren propiedades básicas, se puede hacer reaccionar estos compuestos con ácidos para dar sales, o se obtienen directamente por síntesis en forma de sales. Si los
- 25 compuestos de fórmula (I) llevan grupos hidroxilo, carboxilo u otros grupos que confieren propiedades ácidas, se puede hacer reaccionar estos compuestos con bases para dar sales. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, en especial las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio, y también amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias con grupos alquilo C₁-C₄, mono-, di- y trialcanolaminas de alcoholes C₁-C₄, colina y también clorocolina.
- 30 Las sales que se pueden obtener de esta manera tienen igualmente propiedades fungicidas.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos son los ácidos hidrohálicos, tales como fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y sales ácidas, tales como NaHSO₄ y KHSO₄. Como ácidos orgánicos aparecen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido carbónico y ácidos alcanoicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, y

también ácido glicólico, ácido tiociánico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido oxálico, ácidos grasos C₆-C₂₀ saturados o mono- o diinsaturados, monoésteres alquilsulfúricos, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que llevan uno o dos grupos ácido sulfónico), ácidos alquilfosfónicos (ácidos fosfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilfosfónicos o ácidos arildifosfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que llevan uno o dos radicales ácido fosfónico), en los que los radicales alquilo y arilo pueden llevar sustituyentes adicionales, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, etc.

- 10 Los iones metálicos útiles son especialmente los iones de los elementos del segundo grupo principal, en especial calcio y magnesio, del tercer y cuarto grupo principal, en especial aluminio, estaño y plomo, y también del primer al octavo grupo de transición, en especial cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y otros. Se da preferencia particular a los iones metálicos de los elementos del cuarto período. Los metales pueden estar presentes con las diferentes valencias que les puedan corresponder.
- 15 Los grupos dado el caso sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, en los que los sustituyentes en el caso de polisustituciones pueden ser idénticos o diferentes.

En las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores, se usaron los conceptos genéricos que, por lo general, son representativos de los siguiente sustituyentes:

halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo;

- 20 **alquilo:** radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) alquilo C₁-C₈, tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

- alqueno:** radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) alqueno C₂-C₈, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

- alquino:** grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono y un triple enlace en cualquier posición, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) alquino C₂-C₈, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

- alcoxi:** radicales alcoxi de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) alcoxi C₁-C₈, tales como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;

alquiltio: radicales alquiltio de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) alquiltio C₁-C₈, tales como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetileltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-

dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropiltio and 1-etil-2-metilpropiltio;

- 5 **alcoxicarbonilo:** un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente) que está unido a la cadena principal mediante un grupo carbonilo (-CO-);

10 **alquilsulfinilo:** radicales alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) alquilsulfinilo C₁-C₆, tales como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, 1-metiletilsulfinilo, butilsulfinilo, 1-metilpropilsulfinilo, 2-metilpropilsulfinilo, 1,1-dimetiletilsulfinilo, pentilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, hexilsulfinilo, 1,1-dimetilpropilsulfinilo, 1,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 1,1-dimetilbutilsulfinilo, 1,2-dimetilbutilsulfinilo, 1,3-dimetilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilbutilsulfinilo, 2,3-dimetilbutilsulfinilo, 3,3-dimetilbutilsulfinilo, 1-etilbutilsulfinilo, 2-etilbutilsulfinilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfinilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfinilo, 1-etil-1-metilpropilsulfinilo y 1-etil-2-metilpropilsulfinilo;

15 **alquilsulfonilo:** radicales alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) alquilsulfonilo C₁-C₆, tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo;

- 20 **cicloalquilo:** grupos hidrocarburo saturado monocíclico que tienen de 3 a 10 miembros de carbono en el anillo, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

25 **haloalquilo:** grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), en los que se pueden sustituir algunos o todos los átomos de hidrógeno de estos grupos con átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) haloalquilo C₁-C₃, tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

30 **haloalcoxi:** grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), en los que se pueden sustituir algunos o todos los átomos de hidrógeno de estos grupos con átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) haloalcoxi C₁-C₃, tales como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi;

35 **haloalquiltio:** grupos alquiltio de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), en los que se pueden sustituir algunos o todos los átomos de hidrógeno de estos grupos con átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) haloalquiltio C₁-C₃, tales como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio;

40 **heteroarilo:** un sistema de anillo monocíclico totalmente insaturado de 5 ó 6 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; si el anillo contiene una pluralidad de átomos de oxígeno, éstos no son directamente adyacentes;

45 **heteroarilo de 5 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno:** grupos heteroarilo de 5 miembros que, además de átomos de carbono, pueden contener de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno como miembros del anillo, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo;

heteroarilo de 5 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno y está unido a través de nitrógeno o heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno y está unido a través de nitrógeno: grupos heteroarilo de 5 miembros que, además de átomos de carbono, pueden contener de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno como miembros del anillo y en los que dos miembros del anillo de carbono adyacentes o un nitrógeno y un miembro del anillo de carbono adyacente pueden estar unidos por un puente mediante un grupo buta-1,3-dieno-1,4-diilo en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con átomos de nitrógeno, en los que estos anillos están unidos a la cadena principal mediante uno de los miembros del anillo de nitrógeno, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-1-ilo;

heteroarilo de 6 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo de 6 miembros que, además de átomos de carbono, pueden contener de uno a tres o de uno a cuatro átomos de nitrógeno como miembros del anillo, por ejemplo (pero no limitado a los mismos) 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo y 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo;

heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre: por ejemplo (pero no limitado a los mismos) indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, benzoimidazol-1-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, indazol-7-ilo, indazol-2-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-5-ilo, 1-benzotiofen-6-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 1,3-benzotiazol-7-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo,

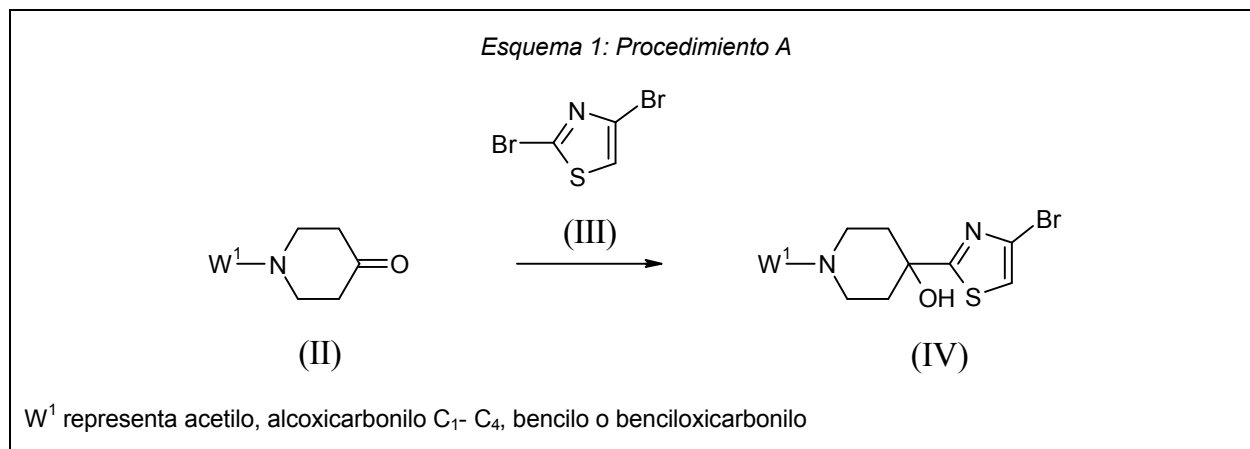
heteroarilo de 6 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno: por ejemplo (pero no limitado a los mismos) quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo;

heterociclilo: un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de tres a quince miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre: heterociclos mono-, bi- o tricíclicos que contienen, además de miembros de anillo de carbono, de uno a tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o azufre; si el anillo contiene una pluralidad de átomos de oxígeno, éstos no son directamente adyacentes; tales como, por ejemplo (pero no limitado a los mismos), oxiranilo, aziridinilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-2-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-hexahidropiridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidrotiazin-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotiazin-3-ilo;

no se incluyen las combinaciones que infringen las leyes de la naturaleza y que por lo tanto una persona experta en la materia descartaría basándose en su conocimiento experto. Por ejemplo, se excluyen las estructuras anulares que tienen tres o más átomos de oxígeno adyacentes.

Ilustración de los procedimientos y de los productos intermedios

Los derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) se pueden preparar de diferentes formas. En primer lugar, se muestran a continuación de forma esquemática los posibles procedimientos. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los radicales es como se ha definido anteriormente.

Procedimiento A

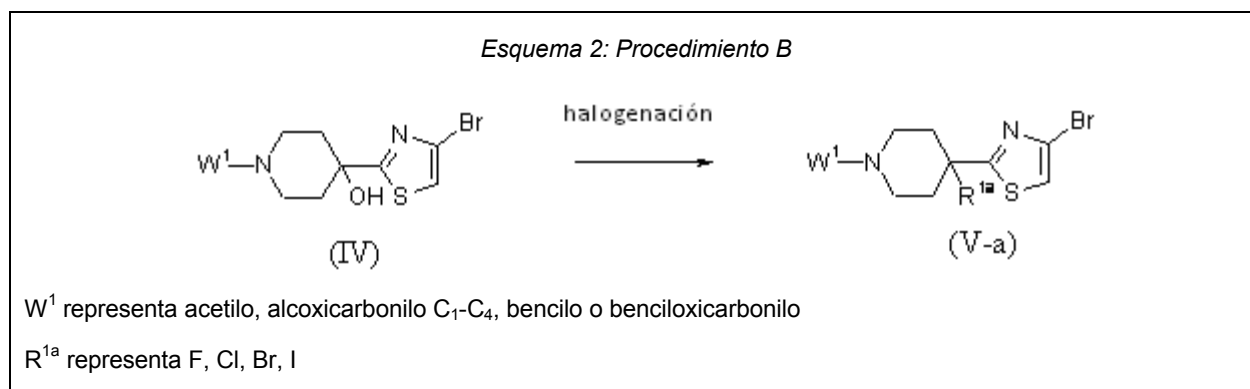
Un compuesto de fórmula general (IV) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (III) por intercambio de halógeno-metal y posterior adición de un compuesto de fórmula general (II) (véase, por ejemplo, *Org. Lett.* 2004, 6, 3083-3085) (Esquema 1).

- 5 El Procedimiento A se lleva a cabo en presencia de un compuesto organometálico adecuado. Los compuestos organometálicos preferentes son los compuestos de organolitio (por ejemplo butillitio) o los reactivos de Grignard (por ejemplo haluro de isopropilmagnesio).

El Procedimiento A se lleva a cabo preferentemente usando uno o más diluyentes. Los disolventes útiles son preferentemente disolventes apróticos, por ejemplo dioxano, glima, éter dietílico o tetrahidrofurano. Se da preferencia particular al uso de tetrahidrofurano.

En la realización del procedimiento A, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un intervalo relativamente amplio. En el caso de las reacciones de intercambio de halógeno-metal, las temperaturas empleadas son por lo general de $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente temperaturas de $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferentemente de $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la adición del compuesto (II), se da preferencia al trabajo de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- 15 Para llevar a cabo el procedimiento A, se usan por lo general de 1 a 2 moles, preferentemente 1 mol, del compuesto organometálico por mol del compuesto de fórmula (III). El tiempo de reacción es de 1 a 48 horas. El tratamiento se lleva a cabo mediante los procedimientos habituales. Si es necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o también se pueden usar dado el caso en la siguiente etapa sin purificación previa.

20 Procedimiento B

El Procedimiento B describe la preparación de los compuestos de la estructura (V-a) en la que $R^{1a} = \text{F, Cl, Br e I}$ por halogenación de los compuestos de la estructura (IV) (véanse, por ejemplo, el documento WO 2006/133216, el documento WO 2004/108692, *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 108-122, el documento de Patente EP-A 0 796 846, *J. Antibiot.*, 1988, 41, 134-138, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 5209-5212, *Chem. Eur. J.*, 2004, 5640-5648, *Russ. J. Org. Chem.*, 2007, 50-55) (Esquema 2).

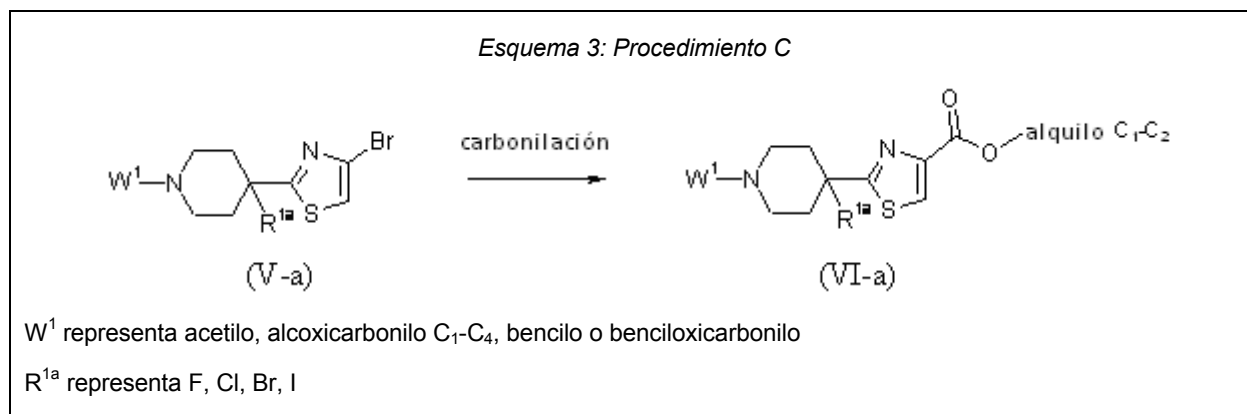
Los disolventes usados pueden ser todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, o la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. Se da preferencia al uso del disolvente diclorometano.

La fuente de halógeno usada puede ser, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre, Selectfluor, Deoxofluor, cloruro de tionilo, PBr_3 y cloruro de metanosulfonilo.

- 5 Los materiales de partida y el agente de halogenación se usan en cantidades equimolares. El agente de halogenación también se puede usar en exceso. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de $-80\text{ }^\circ\text{C}$ a $+80\text{ }^\circ\text{C}$ y preferentemente de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $+40\text{ }^\circ\text{C}$, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía como una función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre unos pocos minutos y 48 horas.

- 10 Después de la finalización de la reacción, los compuestos (V-a) se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o también se pueden usar dado el caso en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento C



Un compuesto de fórmula general (VI-a) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula general (V-a) por carbonilación catalizada por metal (véase, por ejemplo, *Synthetic Communications*, 1997, 515-520; *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 7757-7763) (Esquema 3).

- 15 El Procedimiento C se lleva a cabo en presencia de un catalizador adecuado y dado el caso en presencia de cocatalizadores adicionales (por ejemplo, CuI) y de una base (por ejemplo, trietilamina o Cs_2CO_3). Los catalizadores preferentes son catalizadores de paladio (por ejemplo, $[(\pi\text{-alil})\text{PdCl}]_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$).

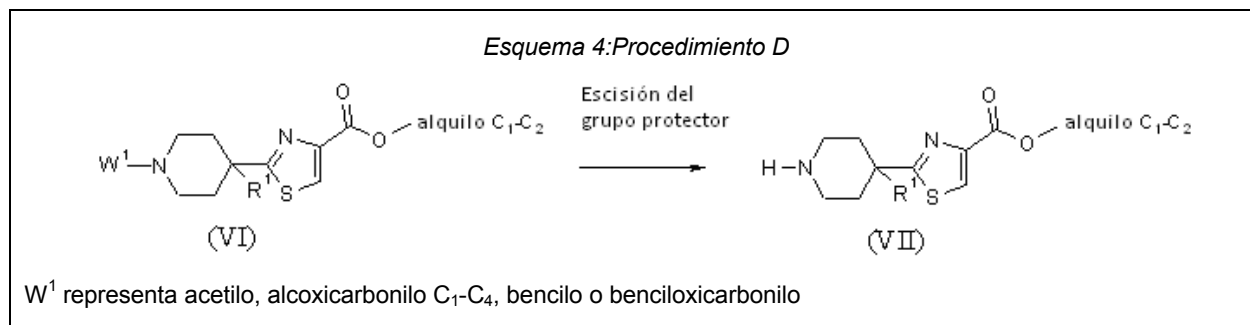
- 20 El Procedimiento C se lleva a cabo preferentemente usando uno o más diluyentes. Los diluyentes útiles son preferentemente alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol).

- 25 La cantidad de catalizador usado es de un 0,1-90 % en moles basado en el reactivo; se da preferencia al uso de un 130 % en moles de catalizador basado en el reactivo. La reacción se puede llevar a cabo a presión elevada (0,10-100 MPa) y preferentemente a una presión de 0,10-0,50 MPa. La reacción normalmente se lleva a cabo a temperaturas de $0\text{ }^\circ\text{C}$ – $150\text{ }^\circ\text{C}$ y preferentemente a temperatura ambiente, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía como una función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre media hora y 72 horas. La reacción se lleva a cabo preferentemente a $80\text{ }^\circ\text{C}$ y a una presión de CO de 0,30 MPa.

- 30 Para llevar a cabo el procedimiento C, se usan por lo general de 0,5 a 10 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, de una base por cada mol de compuesto de fórmula (V-a). El tratamiento se lleva a cabo mediante los procedimientos habituales.

Los compuestos de fórmula (VI-b) en la que R^{1b} es hidrógeno son conocidos y se pueden preparar a partir de compuestos precursores disponibles en el mercado mediante los procedimientos que se han descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento WO 2009/037357).

Procedimiento D



Un compuesto de fórmula (VI) se convierte en un compuesto de fórmula (VII) mediante procedimientos adecuados para la retirada de grupos protectores, que se describen en la bibliografía ("*Protective Groups in Organic Synthesis*"; tercera edición; 1999; 494-653, y la bibliografía que se ha mencionado en el mismo) (Esquema 4).

- 5 Los grupos protectores *tert*-butoxicarbonilo y bencilóxicarbonilo se pueden retirar en un medio ácido (por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético). Los grupos protectores acetilo se pueden retirar en condiciones básicas (por ejemplo con carbonato potásico o con carbonato de cesio). Los grupos protectores bencilícos se pueden retirar de forma hidrogenolítica con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo paladio sobre carbono activado).
- 10 Los disolventes que se pueden usar son todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ésteres carboxílicos (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-2-imidazolinona, agua y ácido acético, o la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes.

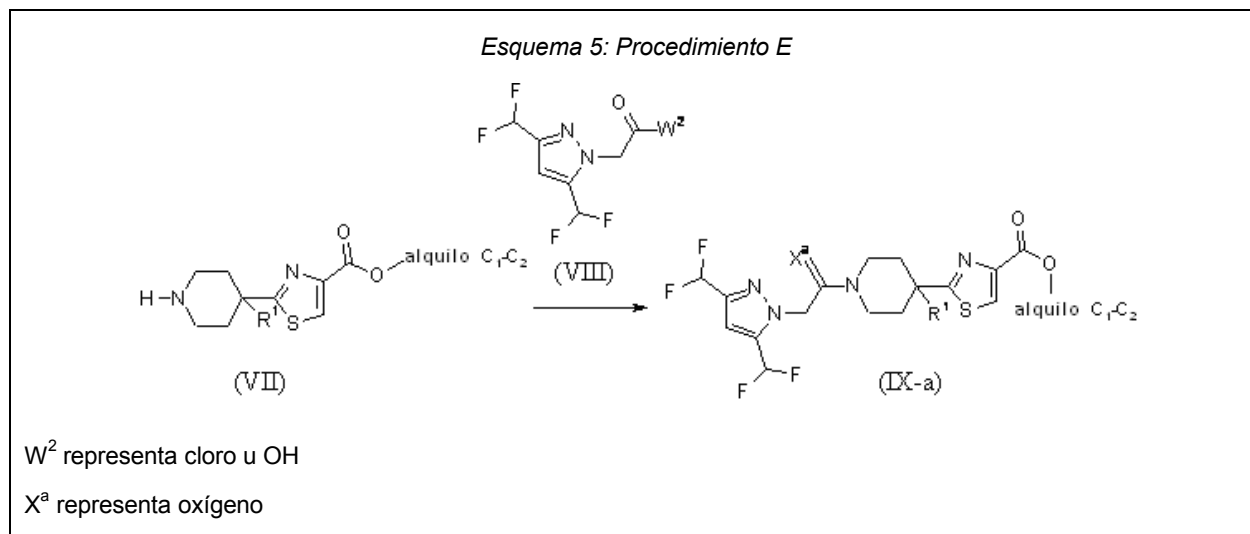
- 20 Los ácidos que se pueden usar para esta reacción, los grupos de desprotección de *t*-butoxicarbonilo y bencilóxicarbonilo, son, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico u otros ácidos que se han descrito en la bibliografía (por ejemplo "*Protective Groups in Organic Synthesis*"; tercera edición; 1999; pp. 494-653).

La reacción normalmente se lleva a cabo a temperaturas de 0 °C a +150 °C y preferentemente a temperatura ambiente, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía como una función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre media hora y 72 horas.

- 25 Después de la finalización de la reacción, los compuestos (VIII) se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o también se pueden usar, si se desea, en la siguiente etapa sin purificación previa. También es posible aislar el compuesto de fórmula general (VII) en forma de una sal, por ejemplo en forma de una sal de ácido clorhídrico o de ácido trifluoroacético.

30

Procedimiento E



Se puede sintetizar un compuesto con la fórmula general (IX-a) de forma análoga a los procedimientos que se han descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento WO 07/147336), de forma específica mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto con la fórmula general (VII) con un sustrato de fórmula general (VIII-a) (W^{2a} = cloro), dado el caso en presencia de un neutralizador de ácido/base (Esquema 5).

Los compuestos (VIII-a) (W^{2a} = cloro) o (VIII-b) (W^{2b} = OH) se pueden preparar mediante los procedimientos que se han descrito en la bibliografía (véanse, por ejemplo, el documento WO 2008/013622 y el documento WO 2008/013925). También es posible preparar un sustrato con la fórmula (VIII-a) (W^{2a} = cloro) a partir del ácido correspondiente con la fórmula (VIII-b) (W^{2b} = OH) por cloración usando los procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y la bibliografía que se ha mencionado en éste).

Los disolventes usados pueden ser todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son tetrahidrofurano y diclorometano.

Se usa al menos un equivalente de un neutralizador de un ácido/de una base (por ejemplo base de Hünig, trietilamina o neutralizadores de ácidos poliméricos disponibles en el mercado), en relación con el material de partida de fórmula general (VII). Si el material de partida es una sal, se necesitan al menos dos equivalentes del ácido neutralizador.

La reacción normalmente se lleva a cabo a temperaturas de 0 °C a 100 °C y preferentemente de 20 °C a 30 °C, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre unos pocos minutos y 48 horas.

Después de la finalización de la reacción, los compuestos (IX-a) se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (IX-a) también se puede sintetizar a partir del compuesto correspondiente de fórmula (VII) con un sustrato de fórmula (VIII-b) (W^{2b} = OH) en presencia de un reactivo de acoplamiento (de forma análoga a los procedimientos que se han descrito en la bibliografía, por ejemplo *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y las referencias que se han mencionado en ese documento).

Los reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, reactivos de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida combinada con 4-dimetilaminopiridina, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida combinada con 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio, etc.).

Si fuera apropiado, en la reacción se puede usar una base, por ejemplo trietilamina o base de Hünig.

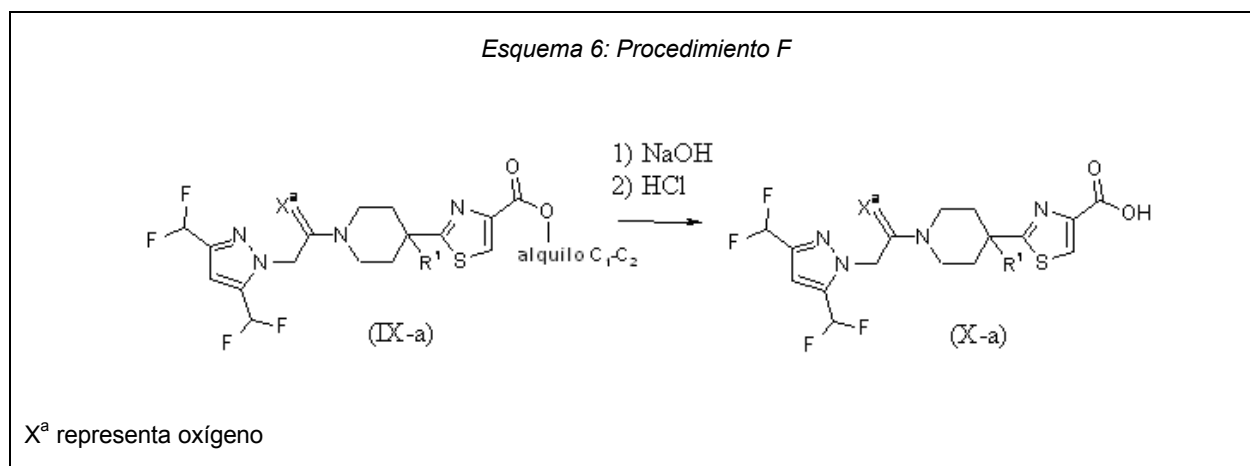
Los disolventes usados pueden ser todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico,

5 tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), o la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es diclorometano.

La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C – 100 °C y preferentemente de 0 °C - 30 °C, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción de la temperatura de reacción, pero es por lo general entre unos pocos minutos y 48 horas.

10 Después de la finalización de la reacción, los compuestos (IX-a) se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento F



15 El ácido carboxílico de fórmula (X-a) se puede preparar por hidrólisis del éster de alquilo C₁-C₂ de fórmula (IX-a) correspondiente. Por ejemplo, se puede usar el procedimiento que se ha descrito en el documento WO 2007/014290 (Esquema 6).

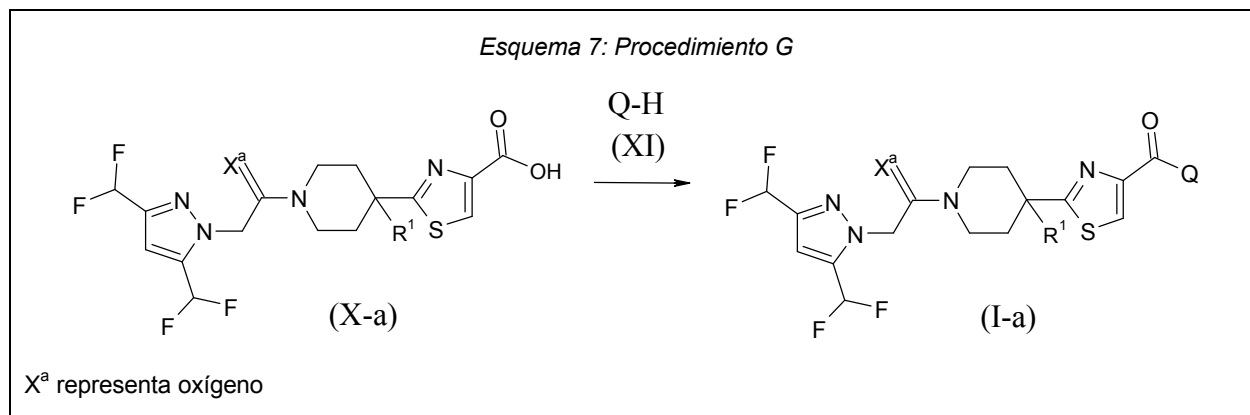
20 Los disolventes usados pueden ser todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono) e hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), o la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes.

25 Los hidróxidos de metal alcalino adecuados son, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH, normalmente en presencia de agua junto con un cosolvente, preferentemente THF y/o metanol, para simplificar la disolución del éster. El material de partida y el hidróxido de metal alcalino se usan en cantidades equimolares, pero dado el caso el hidróxido de metal alcalino también se puede usar en exceso. La sal de carboxilato formada se convierte en el ácido libre por tratamiento con un ligero exceso de ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

30 La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C – 60 °C, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre unos pocos minutos y 48 horas.

Después de la finalización de la reacción, los compuestos (X-a) se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

Procedimiento G



Un compuesto con la fórmula (I-a) se puede sintetizar a partir del compuesto correspondiente de fórmula (X-a) con un sustrato de fórmula (XI) en presencia de un reactivo de acoplamiento (de forma análoga a los procedimientos que se han descrito en la bibliografía, por ejemplo *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y las referencias que se han mencionado en ese documento).

Los reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, los reactivos de acoplamiento de péptidos (por ejemplo N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida combinada con 4-dimetilaminopiridina, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida combinada con 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, etc.).

Si fuera apropiado, se puede usar en la reacción una base, por ejemplo trietilamina o base de Hünig.

Los disolventes preferentes son N,N-dimetilformamida y diclorometano.

La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C – 100 °C y preferentemente de 0 °C - 30 °C, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre unos pocos minutos y 48 horas.

Después de la finalización de la reacción, los compuestos (I-a) se retiran de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Como alternativa, también se puede sintetizar un compuesto de fórmula (I-a) avanzando a partir del compuesto de fórmula (X-a) mediante una transformación de dos etapas (usando los procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y en la bibliografía que se ha mencionado en ese documento), dado el caso en presencia de un neutralizador de ácido / base. Normalmente, un compuesto de fórmula (X-a) primero se convierte en el haluro de ácido o el sulfonato correspondiente, seguido de una reacción de acoplamiento con un sustrato de fórmula (XI).

Los sustratos con la fórmula general (XI) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante los procedimientos que se han descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, "The Chemistry of Functional groups"; "The Chemistry of the Thiol Group"; John Wiley & Sons, 1974, 163-269, y las referencias que se han mencionado en ese documento; "The Chemistry of Functional groups"; "Supplement F2: The Chemistry of amino, nitroso, nitro and related groups"; John Wiley & Sons, y las referencias que se han mencionado en ese documento; "Science of Synthesis"; "Alcohols", Volumen 36, Thieme, 2008 y las referencias que se han mencionado en ese documento; "Science of Synthesis"; "Amines and Ammonium Salts", Volumen 40a, Thieme, 2008, y las referencias que se han mencionado en ese documento).

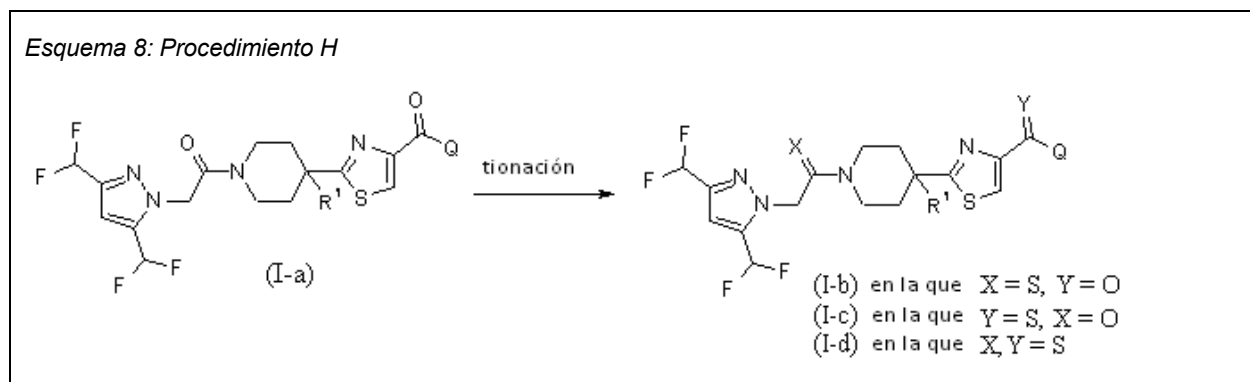
En la realización del procedimiento G de acuerdo con la presente invención, es posible usar todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son tetrahydrofurano y diclorometano.

Se usa al menos un equivalente de un neutralizador de un ácido /una base (por ejemplo base de Hünig, trietilamina o neutralizadores de ácidos poliméricos disponibles en el mercado), en relación con el material de partida de fórmula general (XI). Si el material de partida es una sal, se necesitan al menos dos equivalentes del ácido neutralizador.

La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C – 100 °C y preferentemente de 20 °C - 30 °C, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre unos pocos minutos y 48 horas.

- 5 Después de la finalización de la reacción, los compuestos (I-a) se retiran de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recrystalización, destilación o cromatografía, o también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento H



- 10 Uno de los medios de preparación de los compuestos de fórmula (I-b), (I-c) o (I-d) a partir de los compuestos correspondientes (I-a) se muestra en el Esquema 8.

Los disolventes usados pueden ser todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ésteres carboxílicos (por ejemplo, acetato de etilo) y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), y la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son cloroformo y 1,2-dimetoxietano.

20 Los reactivos de tionación adecuados son, por ejemplo el reactivo de Lawesson (véase *Tetrahedron* 1986, 42, 6555-6564, *Tetrahedron Lett.* 1993, 46, 7459-7462) y pentasulfuro de fósforo.

El reactivo de tionación se usa en exceso (más de dos equivalentes) en relación con el material de partida.

25 La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C – 150 °C y preferentemente de 0 °C - 100 °C, pero también se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción de la temperatura de reacción, pero por lo general es entre unos pocos minutos y 48 horas.

La reacción no avanza de forma selectiva en el caso de un exceso de reactivo de tionación. Esto da una mezcla de los productos (I-b), (I-c) y (I-d), que, después de la finalización de la reacción, se separan mediante una de las técnicas de separación habituales, por ejemplo cromatografía.

30 La presente invención se refiere adicionalmente a una composición para la protección de cultivos para el control de los hongos no deseados, que comprende al menos uno de los derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I). Éstas son preferentemente composiciones fungicidas que comprenden auxiliares, disolventes, vehículos, tensioactivos o diluyentes agrícolamente adecuados.

35 La invención también se refiere a un procedimiento para el control de microorganismos no deseados, caracterizado porque, de acuerdo con la presente invención, los derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) se aplican a los hongos fitopatógenos y/o su hábitat.

De acuerdo con la presente invención, un vehículo es una sustancia orgánica o inorgánica natural o sintética con la que se mezclan o se combinan los principios activos para una mejor aplicabilidad, en particular para la aplicación a plantas o a partes de plantas o a semillas. El vehículo, que puede ser sólido o líquido, por lo general es inerte y debería ser adecuado para su uso en agricultura.

40 Los vehículos útiles sólidos o líquidos incluyen, por ejemplo sales de amonio y minerales naturales molidos, tales como caolines, arcillas, talco, pizarra, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y minerales sintéticos

molidos, tales como ácido silícico altamente disperso, alúmina y silicatos naturales o sintéticos, resinas, ceras, fertilizantes sólidos, agua, alcoholes, especialmente butanol, disolventes orgánicos, aceites minerales y vegetales y los derivados de éstos. Las mezclas de tales vehículos se pueden usar del mismo modo. Los vehículos sólidos adecuados para los gránulos incluyen: por ejemplo rocas naturales molidas y fraccionadas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, y gránulos sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas, y también gránulos de material orgánico tal como serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco.

Los diluyentes o los vehículos gaseosos licuados adecuados son líquidos que son gaseosos a temperatura ambiente y a presión atmosférica normal, por ejemplo los propulsores de aerosoles, tales como halohidrocarburos, y también butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono.

Se pueden usar en las formulaciones pegamentos tales como carboximetilcelulosa y polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o látex, tales como goma arábica, alcohol de polivinilo y acetato de polivinilo, o también fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos posibles son los aceites minerales y vegetales.

Si el diluyente usado es agua, también es posible usar, por ejemplo, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Los disolventes líquidos útiles son básicamente compuestos aromáticos tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados tales como clorobenzenos, cloroetilenos o diclorometano, hidrocarburos alifáticos tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de aceite mineral, aceites minerales y vegetales, alcoholes tales como butanol o glicol y sus éteres y ésteres, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y también agua.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros componentes, por ejemplo tensioactivos. Los tensioactivos útiles son emulgentes y/o formadores de espuma, dispersantes o agentes humectantes que tienen propiedades iónicas o no iónicas, o las mezclas de estos tensioactivos. Los ejemplos de éstos son sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres sulfosuccínicos, derivados de taurina (preferentemente tauratos de alquilo), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polietoxilados, ésteres grasos de polioles, y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo ésteres de alquilaril poliglicol, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, hidrolizados de proteínas, licores residuales de lignosulfito y metilcelulosa. La presencia de un tensioactivo es necesaria si uno de los principios activos y/o uno de los vehículos inertes es insoluble en agua y cuando la aplicación se efectúa en agua. La proporción de los tensioactivos es entre un 5 y un 40 por ciento en peso de la composición de la presente invención.

Es posible el uso de colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio y Azul de Prusia, y colorantes orgánicos tales como colorantes de alizarina, colorantes azo y colorantes de ftalocianina de metal, y nutrientes traza tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Si fuera apropiado, también es posible la presencia de otros componentes adicionales, por ejemplo coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, sustancias tixotrópicas, penetrantes, estabilizantes, agentes de retención, formadores de complejos. En general, los principios activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido usado de forma común con fines de formulación.

Las formulaciones contienen por lo general entre un 0,05 y un 99 % en peso, entre un 0,01 y un 98 % en peso, preferentemente entre un 0,1 y un 95 % en peso, más preferentemente entre un 0,5 y un 90 % de principio activo, más preferentemente entre un 10 y un 70 por ciento en peso.

Los principios activos o las composiciones de la presente invención se pueden usar como tal o, dependiendo de sus propiedades físicas y/o químicas en particular, en forma de sus formulaciones o las formas de uso preparadas a partir de los mismos, tales como aerosoles, suspensiones en cápsula, concentrados de nebulización en frío, concentrados de nebulización en caliente, gránulos encapsulados, gránulos finos, concentrados fluidos para el tratamiento de semillas, soluciones listas para usar, polvos espolvoreables, concentrados emulsionables, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, macrogránulos, microgránulos, polvos dispersables en aceite, concentrados fluidos miscibles en aceite, líquidos miscibles en aceite, espumas, pastas, semillas recubiertas de pesticida, concentrados en suspensión, concentrados en suspoemulsión, concentrados solubles, suspensiones, polvos humectables, polvos solubles, polvos y gránulos, gránulos o comprimidos solubles en agua, polvos para el tratamiento de semillas solubles en agua, polvos humectables, productos naturales y sustancias sintéticas impregnadas con el principio activo, y también microencapsulaciones en sustancias poliméricas y en materiales para el recubrimiento de semillas, y también formulaciones de nebulización en frío y de nebulización en caliente de ULV.

Las formulaciones que se han mencionado se pueden preparar de una manera conocida en sí, por ejemplo mezclando los principios activos con al menos un diluyente, disolvente o diluyente habitual, emulsionante, dispersante, y/o aglutinante o agente de fijación, agente humectante, repelente de agua, si fuera apropiado desecantes y estabilizantes de UV y, si fuera apropiado, colorantes y pigmentos, desespumantes, conservantes,

espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también adicionalmente auxiliares de procesamiento.

Las composiciones de la presente invención incluyen no sólo las formulaciones que ya están listas para su uso y que se pueden aplicar a la planta o a la semilla con un aparato adecuado, sino también los concentrados comerciales que se tienen que diluir con agua antes de su uso.

- 5 Los principios activos de la presente invención pueden estar presentes como tal o en sus formulaciones (comerciales) y en las formas de uso, preparadas a partir de estas formulaciones, en forma de una mezcla con otros principios activos (conocidos), tales como insecticidas, atractores, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, protectores herbicidas y/o sustancias semioquímicas.
- 10 El tratamiento de la presente invención de las plantas y las partes de las plantas con los principios activos o con las composiciones se lleva a cabo directamente o por la acción en sus entornos, hábitat o espacio de almacenamiento según los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo por inmersión, pulverización, atomización, irrigación, evaporación, espolvoreado, nebulización, transmisión, formación de espuma, pintura, extensión, riego (empapado), irrigación por goteo y, en el caso del material de propagación, en especial en el caso de las semillas,
- 15 también por tratamiento de la semilla seca, tratamiento de la semilla húmeda, tratamiento en suspensión, incrustación, recubrimiento con uno o más recubrimientos, etc. También es posible el uso de los principios activos mediante el procedimiento de volumen ultra bajo o por inyección en el suelo de la preparación del principio activo o del principio activo en sí mismo.

La presente invención comprende adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de semillas.

- 20 La presente invención también se refiere a la semilla que se ha tratado con uno de los procedimientos que se han descrito en el párrafo anterior. Las semillas de la presente invención se emplean en los procedimientos para la protección de la semilla de los hongos no deseados. En estos procedimientos, se usa la semilla tratada con al menos un principio activo de la presente invención.

- 25 Los principios activos o las composiciones de la presente invención también son adecuados para el tratamiento de semillas. Una gran parte del daño en las plantas de cultivo causado por organismos nocivos se desencadena por la infección de las semillas durante el almacenamiento o después de la siembra, y también durante y después de la germinación de la planta. Esta fase es particularmente crítica ya que las raíces y los brotes de la planta en crecimiento son particularmente sensibles, e incluso daños menores pueden dar como resultado la muerte de la planta. Por lo tanto, existe un gran interés en la protección de la semilla y en la germinación de la planta usando las composiciones apropiadas.
- 30

- El control de los hongos fitopatógenos mediante el tratamiento de la semilla de las plantas se ha conocido durante mucho tiempo y es objeto de mejoras constantes. Sin embargo, el tratamiento de la semilla conlleva una serie de problemas que no siempre se pueden resolver de una manera satisfactoria. Por lo tanto, se desea al desarrollo de procedimientos para la protección de la semilla y de la planta que prescindan, o al menos reduzcan de forma considerable, del despliegue adicional de las composiciones para la protección del cultivo después de la siembra o después de la aparición de las plantas. También se desea la optimización de la cantidad del principio activo usado para proporcionar la mejor protección posible para la semilla y para la planta en germinación del ataque de los hongos fitopatógenos, pero sin dañar la planta en sí mediante el principio activo usado. En particular, los procedimientos para el tratamiento de semillas también deberían tener en cuenta las propiedades fungicidas intrínsecas de las plantas transgénicas para conseguir la protección óptima de la semilla y de la planta en germinación con un gasto mínimo de las composiciones para la protección de los cultivos.
- 35
- 40

- La presente invención, por lo tanto, también se refiere a un procedimiento para la protección de semillas y de plantas en germinación del ataque de los hongos fitopatógenos, mediante el tratamiento de la semilla con una composición de la presente invención. La presente invención también se refiere al uso de las composiciones de la presente invención para el tratamiento de semillas para la protección de la semilla y de la planta en germinación de los hongos fitopatógenos. La presente invención se refiere adicionalmente a una semilla que se ha tratado con una composición de la presente invención para la protección de los hongos fitopatógenos.
- 45

- El control de los hongos fitopatógenos que dañan a las plantas después de su germinación se lleva a cabo principalmente tratando el suelo y las partes aéreas de las plantas con las composiciones para la protección de los cultivos. Debido a las preocupaciones con respecto a una posible influencia de las composiciones para la protección de los cultivos en el medio ambiente y en la salud de los humanos y de los animales, existen esfuerzos para reducir la cantidad de los principios activos usados.
- 50

- Una de las ventajas de la presente invención es que las propiedades sistémicas particulares de los principios activos y de las composiciones de la presente invención significan que el tratamiento de la semilla con estos principios activos y composiciones no sólo protege a la propia semilla de los hongos fitopatógenos, sino también a las plantas resultantes después de su germinación. De esta manera, se puede prescindir del tratamiento inmediato del cultivo en el momento de la siembra o poco después de ésta.
- 55

También se considera ventajoso que los principios activos o las composiciones de la presente invención se puedan usar, en especial con semillas transgénicas, en cuyo caso la planta que crece de esta semilla es capaz de expresar una proteína que actúa contra las plagas. Mediante el tratamiento de dichas semillas con los principios activos o las composiciones de la presente invención, se pueden controlar determinadas plagas simplemente mediante la expresión de la proteína, por ejemplo una proteína insecticida. De forma sorprendente, se puede observar aquí un efecto sinérgico adicional, que aumenta adicionalmente la eficacia de la protección frente al ataque de plagas.

Las composiciones de la presente invención son adecuadas para la protección de las semillas de cualquier variedad vegetal que se use en agricultura, en invernaderos, en bosques o en horticultura y viticultura. En particular, ésta es la semilla de cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale, mijo y avena), maíz, algodón, soja, arroz, patatas, girasol, judías, café, remolacha (por ejemplo remolacha azucarera y remolacha forrajera), cacahuete, colza, amapola, aceituna, coco, cacao, caña de azúcar, tabaco, hortalizas (tales como tomate, pepinos, cebollas y lechuga), césped y plantas ornamentales (véase también a continuación). El tratamiento de la semilla de cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale y avena), maíz y arroz es de particular importancia.

Como se describe a continuación, el tratamiento de la semilla transgénica con los principios activos o con las composiciones de la presente invención también es de particular importancia. Esto se refiere a la semilla de las plantas que contienen al menos un gen heterólogo que permite la expresión de un polipéptido o de una proteína que tiene propiedades insecticidas. El gen heterólogo en la semilla transgénica puede proceder, por ejemplo, de los microorganismos de las especies *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. Preferentemente, este gen heterólogo es de *Bacillus sp.*, cuyo producto genético tiene una actividad frente al barrenador europeo del maíz y/o el gusano de la raíz del maíz del oeste. El gen heterólogo más preferentemente tiene su origen en el *Bacillus thuringiensis*.

En el contexto de la presente invención, la composición de la presente invención se aplica sólo a la semilla o en una formulación adecuada. Preferentemente, la semilla se trata en un estado en el que es suficientemente estable para que no se produzca daño en el curso del tratamiento. En general, la semilla se puede tratar en cualquier momento entre la cosecha y la siembra. Es habitual el uso de la semilla que se ha separado de la planta y se ha liberado de mazorcas, cáscaras, tallos, cubiertas, pelos o carne de los frutos. Por ejemplo, es posible usar semillas que se han cosechado, limpiado y secado hasta un contenido de humedad inferior a un 15 % en peso. Como alternativa, también es posible usar semillas que, después del secado, se han tratado, por ejemplo, con agua y después se han secado de nuevo.

Cuando se trata la semilla, se debe tener cuidado por lo general con la cantidad de la composición de la presente invención aplicada la semilla y/o la cantidad de aditivos adicionales de tal modo que no se vea afectada la germinación de la semilla, o no se dañe la planta resultante. Esto se tiene que tener en cuenta en particular en el caso de los principios activos que pueden tener efectos fitotóxicos en determinadas tasas de aplicación.

Las composiciones de la presente invención se pueden aplicar directamente, es decir, sin contener otros componentes y sin que se hayan diluido. En general, es preferente aplicar las composiciones a la semilla en forma de una formulación adecuada. Las formulaciones y los procedimientos adecuados para el tratamiento de semillas son conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en los siguientes documentos de patente: US 4.272.417 A, US 4.245.432 A, US 4.808.430 A, US 5.876.739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.

Los principios activos que se pueden usar de acuerdo con la presente invención se pueden transformar en las formulaciones habituales del tratamiento de semillas, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, suspensiones u otros materiales de recubrimiento para semillas, y también formulaciones ULV.

Estas formulaciones se preparan una forma conocida, por mezcla de los principios activos con los aditivos habituales, por ejemplo diluyentes habituales y también disolventes o diluyentes, colorantes, agentes humectantes, dispersantes, emulgentes, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también agua.

Los colorantes útiles que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son todos los colorantes que son habituales para tales fines. Es posible usar pigmentos, que son poco solubles en agua, o colorantes, que son solubles en agua. Los ejemplos incluyen los colorantes conocidos con los nombres de rodamina B, pigmento rojo C.I. 112 y disolvente rojo C.I. 1.

Los agentes humectantes adecuados que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son todas las sustancias que promueven la humedad y que se usan de forma convencional para la formulación de los principios activos agroquímicos. Se da preferencia al uso de los alquilnaftalenosulfonatos, tales como diisopropil o diisobutilnaftalenosulfonatos.

Los dispersantes y/o emulgentes útiles que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son todos los dispersantes no iónicos, aniónicos y catiónicos usados de forma convencional para la formulación de principios activos agroquímicos. Se da preferencia al uso de dispersantes no iónicos o aniónicos o a las mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Los

dispersantes no iónicos adecuados incluyen especialmente polímeros en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, alquilfenol poliglicol éter y triestirilfenol poliglicol éter, y los derivados fosfatados o sulfatados de los mismos. Los dispersantes aniónicos adecuados son, en especial, lignosulfonatos, sales del ácido poliacrílico y condensados de arilsulfonato/formaldehído.

- 5 Los antiespumantes que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son todas las sustancias inhibidoras de espuma que se usan de forma convencional para la formulación de los principios activos agroquímicos. Se pueden usar preferentemente antiespumantes de silicona y estearato de magnesio.

- 10 Los conservantes que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son todas las sustancias que se pueden usar para tales fines en las composiciones agroquímicas. Los ejemplos incluyen diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal.

- 15 Los espesantes secundarios que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son todas las sustancias que se pueden usar para tales fines en las composiciones agroquímicas. Los ejemplos preferentes incluyen derivados de celulosa, derivados de ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y ácido silícico altamente disperso.

Los adhesivos que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son todos los aglutinantes habituales que se pueden usar en los productos de tratamiento de semillas. Los ejemplos preferentes incluyen polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y tilosa.

- 20 Las giberelinas que pueden estar presentes en las formulaciones de tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son preferentemente las giberelinas A1, A3 (= ácido giberélico), A4 y A7; se da preferencia particular al uso del ácido giberélico. Las giberelinas son conocidas (véase R. Wegler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel", vol. 2, Springer Verlag, 1970, p. 401-412).

- 25 Las formulaciones para el tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención se pueden usar, directamente o después de haberlas diluido previamente con agua, para el tratamiento de una amplia gama de diferentes semillas, incluyendo la semilla de las plantas transgénicas. En este contexto, los efectos sinérgicos adicionales también pueden ocurrir en la interacción con las sustancias formadas mediante expresión.

- 30 Para el tratamiento de semillas con las formulaciones para el tratamiento de semillas que se pueden usar de acuerdo con la presente invención o con las preparaciones preparadas a partir de las mismas mediante la adición de agua, el equipo útil es toda unidad de mezcla que se pueda usar habitualmente para el tratamiento de semillas. De manera específica, el procedimiento de tratamiento de semillas es colocar la semilla en un mezclador, añadir la cantidad en particular deseada de las formulaciones para el tratamiento de semillas, como tal o después de la dilución previa con agua, y mezclar todo hasta que la formulación se distribuya de forma homogénea en la semilla. Si fuera apropiado, esto va seguido de un procedimiento de secado.

- 35 Los principios activos o las composiciones de la presente invención tienen una potente actividad fungicida y se pueden usar para el control de los hongos no deseados en la protección de cultivos y en la protección de materiales.

Los derivados de bis(difluorometil)pirazol de la presente invención se pueden usar en la protección de cultivos para el control de plasmodioforomicetos, oomicetos, quitridiomomicetos, cigomicetos, ascomicetos, basidiomicetos y deuteromicetos.

- 40 Las composiciones fungicidas de la presente invención se pueden usar para el control curativo o protector de los hongos fitopatógenos. La presente invención, por lo tanto, se refiere también a los procedimientos curativos y protectores para el control de los hongos fitopatógenos mediante el uso de los principios activos o las composiciones de la presente invención, que se aplican a la semilla, la planta o a partes de las plantas, los frutos o el suelo en el que crecen las plantas.

- 45 Las composiciones de la presente invención para el control de los hongos fitopatógenos en la protección de cultivos comprenden una cantidad eficaz pero no fitotóxica de los principios activos de la presente invención. Una "cantidad eficaz pero no fitotóxica" significa una cantidad de la composición de la presente invención que es suficiente para controlar la enfermedad fúngica de la planta de una forma satisfactoria o para erradicar la enfermedad fúngica completamente, y la cual, al mismo tiempo, no causa ningún síntoma significativo de fitotoxicidad. En general, esta tasa de aplicación puede variar dentro de un intervalo relativamente amplio. Depende de varios factores, por ejemplo del hongo a controlar, de la planta, de las condiciones climáticas y de los ingredientes de las composiciones de la presente invención.

- 50 El hecho de que los principios activos sean bien tolerados por las plantas en las concentraciones necesarias para el control de las enfermedades de la planta permite el tratamiento de las partes aéreas de las plantas, del tronco de propagación y semillas, y del suelo.

- 55

Todas las plantas y todas las partes de las plantas se pueden tratar de acuerdo con la presente invención. En este punto se entiende que plantas quiere decir todas las plantas y las poblaciones de plantas, tales como las plantas silvestres o las plantas de cultivo deseadas y no deseadas (incluyendo las plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener mediante procedimientos de mejora y de optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o las combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas que se pueden proteger y no proteger por los derechos del obtentor de plantas. Se entiende que partes de plantas quiere decir todas las partes y órganos de las plantas por debajo y por encima del suelo, tales como brote, hoja, flor y raíz, ejemplos de los cuales incluyen hojas, agujas, tallos, pedúnculos, flores, cuerpos frutales, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de las plantas también incluyen las plantas recolectadas y el material de propagación vegetativa y generativa, por ejemplo plántulas, tubérculos, rizomas, esquejes y semillas.

Los principios activos de la presente invención, cuando son bien tolerados por las plantas, tienen toxicidad homeoterma favorable y son bien tolerados por el medio ambiente, son adecuados para la protección de las plantas y de los órganos de las plantas, para mejorar los rendimientos de las cosechas, para mejorar la calidad del material cosechado. Se pueden usar preferentemente como composiciones de protección de cultivos. Son activos frente a las especies normalmente sensibles y resistentes y también frente a todas o algunas de las etapas del desarrollo.

Las plantas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen las siguientes: algodón, lino, vid, frutos, hortalizas, tales como *Rosaceae* sp. (por ejemplo frutos con pepitas tales como manzanas y peras, pero también frutos con hueso tales como albaricoques, cerezas, almendras y melocotones, y frutos rojos como las fresas), *Ribesioideae* sp., *Juglandaceae* sp., *Betulaceae* sp., *Anacardiaceae* sp., *Fagaceae* sp., *Moraceae* sp., *Oleaceae* sp., *Actinidaceae* sp., *Lauraceae* sp., *Musaceae* sp. (por ejemplo plantas de plátano y plantaciones de plátano), *Rubiaceae* sp. (por ejemplo café), *Theaceae* sp., *Sterculiaceae* sp., *Rutaceae* sp. (por ejemplo limones, naranjas y pomelos); *Solanaceae* sp. (por ejemplo tomates), *Liliaceae* sp., *Asteraceae* sp. (por ejemplo lechuga), *Umbelliferae* sp., *Cruciferae* sp., *Chenopodiaceae* sp., *Cucurbitaceae* sp. (por ejemplo pepino), *Alliaceae* sp. (por ejemplo puerros, cebollas), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo guisantes); las plantas de cultivos principales tales como *Graminae* sp. (por ejemplo maíz, césped, cereales tales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y triticale), *Poaceae* sp. (por ejemplo caña de azúcar), *Asteraceae* sp. (por ejemplo girasol), *Brassicaceae* sp. (por ejemplo col blanca, col roja, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, colinabo, rábanos, y también colza, mostaza, rábano picante y berro), *Fabaceae* sp. (por ejemplo judías, cacahuetes), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo soja), *Solanaceae* sp. (por ejemplo patatas), *Chenopodiaceae* sp. (por ejemplo remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelga, remolacha); plantas útiles y plantas ornamentales en jardines y bosques; y en cada caso los tipos modificados genéticamente de estas plantas.

Como ya se mencionó anteriormente, es posible tratar todas las plantas y sus partes de acuerdo con la presente invención. En una forma de realización preferente, se tratan las especies de plantas silvestres y las variedades de cultivo o aquellas obtenidas por los procedimientos convencionales de reproducción biológica, tales como cruzamiento o fusión de protoplasto, y también las partes de las mismas. En una forma de realización preferente adicional, se tratan las plantas transgénicas y las variedades de cultivo obtenidas por ingeniería genética, si fuera apropiado junto con los procedimientos convencionales (organismos modificados genéticamente), y las partes de las mismas. El término "partes" o "partes de plantas" o "partes de planta" se ha explicado anteriormente. De forma particularmente preferente, se tratan de acuerdo con la presente invención las plantas de las variedades de cultivo que están disponibles en cada caso en el mercado o en uso. Se entiende que las variedades de cultivo se refieren a plantas que tienen nuevas propiedades ("rasgos") y que se han obtenido por cultivo convencional, por mutagénesis o por técnicas de ADN recombinante. Pueden ser variedades de cultivo, variedades, bio o genotipos.

El procedimiento de tratamiento de la presente invención se puede usar para el tratamiento de organismos modificados genéticamente (OMG), por ejemplo plantas o semillas. Las plantas modificadas genéticamente (o plantas transgénicas) son plantas en las que un gen heterólogo se ha integrado de forma estable en el genoma. La expresión "gen heterólogo" básicamente significa un gen que se proporciona o se recopila del exterior de la planta y que cuando se introduce en el genoma nuclear, cloroplástico o mitocondrial da a la planta transformada propiedades agronómicas nuevas o mejoradas u otras propiedades mediante la expresión de una proteína o un polipéptido de interés o por regulación negativa o silenciamiento de otro u otros genes que están presentes en la planta (usando por ejemplo tecnología antisentido, tecnología de cosupresión o tecnología de ARNi [ARN de interferencia]). Un gen heterólogo que está ubicado en el genoma también se denomina transgén. Un transgén que se define por su ubicación particular en el genoma de la planta se denomina suceso de transformación o transgénico.

Dependiendo de las especies de plantas o de las variedades de plantas, su ubicación y las condiciones de crecimiento (suelos, clima, periodo de vegetación, dieta), el tratamiento de acuerdo con la presente invención también puede dar como resultado efectos superaditivos ("sinérgicos"). De este modo son posibles, por ejemplo, los siguientes efectos que superan los efectos que se podían esperar en realidad: reducción de las cantidades de aplicación y/o ampliación del espectro de actividad y/o aumento de la eficacia de los principios activos y de las composiciones que se pueden usar de acuerdo con la presente invención, mejor crecimiento de las plantas, mayor tolerancia a las temperaturas altas o bajas, mayor tolerancia a la sequía o al contenido de sal en el agua o en el suelo, mayor rendimiento de la floración, cosecha más fácil, maduración acelerada, mayores rendimientos de la cosecha, frutos más grandes, mayor altura de la planta, color de hoja más verde, floración más temprana, mayor

calidad y/o mayor valor nutricional de los productos cosechados, mayor concentración de azúcar dentro de los frutos, mejor estabilidad de almacenamiento y/o procesamiento de los productos cosechados.

Con determinadas tasas de aplicación, las combinaciones del principio activo de la presente invención también pueden tener un efecto de fortalecimiento de las plantas. Son, por lo tanto, adecuados para la movilización del sistema de defensa de la planta frente a un ataque de los hongos fitopatógenos y/o microorganismos y/o virus no deseados. Esta puede ser una de las razones para el aumento de la eficacia de las combinaciones de la presente invención, por ejemplo frente a hongos. Se deberá entender que las sustancias que fortifican las plantas (que inducen la resistencia) se refieren, en el presente contexto, también a las sustancias o a las combinaciones de sustancias que son capaces de estimular el sistema de defensa de las plantas de tal forma que, cuando se inoculan posteriormente con hongos fitopatógenos no deseados, las plantas tratadas muestran un grado considerable de resistencia a estos hongos fitopatógenos no deseados. Por tanto, las sustancias de la presente invención se pueden usar para la protección de las plantas del ataque de los patógenos mencionados dentro de un determinado período de tiempo después del tratamiento. El periodo dentro del que se proporciona la protección se extiende por lo general durante 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los principios activos.

Las plantas y las variedades de plantas que se tratan preferentemente de acuerdo con la presente invención incluyen todas las plantas que tienen el material genético que confiere rasgos particularmente ventajosos, útiles para estas plantas (ya sea obtenido por medios de selección y/o biotecnológicos).

Las plantas y las variedades de plantas que también se tratan preferentemente de acuerdo con la presente invención son resistentes frente a uno o más factores de estrés biótico, es decir, dichas plantas tienen una mejor defensa frente a las plagas animales y microbianas, tales como frente a nemátodos, insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias, virus y/o viroides.

Las plantas y las variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son aquellas plantas que son resistentes a uno o más factores de estrés abiótico. Las condiciones de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequía, exposición a bajas temperaturas, exposición al calor, estrés osmótico, anegamiento, mayor salinidad del suelo, mayor exposición a minerales, exposición a ozono, exposición a la luz intensa, disponibilidad limitada de nutrientes con nitrógeno, disponibilidad limitada de nutrientes con fósforo o evasión de la sombra.

Las plantas y las variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son aquellas plantas que se caracterizan por una mejora en las características de rendimiento. Un mayor rendimiento en dichas plantas puede ser el resultado de, por ejemplo, fisiología, crecimiento y desarrollo de la planta mejorados, tal como la eficacia en el uso del agua, la eficacia en la retención de agua, un mejor uso del nitrógeno, mayor asimilación de carbono, fotosíntesis mejorada, mayor eficacia de germinación y maduración acelerada. El rendimiento también se puede ver afectado por una arquitectura mejorada de la planta (en condiciones de estrés y sin estrés), incluyendo la floración temprana, control de floración mediante la producción de semillas híbridas, vigor de las plántulas, tamaño de la planta, número y distancia internodal, crecimiento de las raíces, tamaño de las semillas, tamaño de la fruta, tamaño de la vaina, número de vainas o de espigas, número de semillas por cada vaina o espiga, masa de las semillas, aumento del relleno de las semillas, reducción de la dispersión de semillas, reducción de la dehiscencia de la vaina y la resistencia a la caída por efecto del viento o la lluvia. Los rasgos de rendimiento adicionales incluyen la composición de la semilla, tales como el contenido de hidratos de carbono, contenido de proteínas, el contenido y la composición de aceites, el valor nutricional, la reducción de los compuestos antinutricionales, la mejora de la capacidad de procesamiento y la mejora de la estabilidad de almacenamiento.

Las plantas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son plantas híbridas que ya expresan las características de heterosis, o el efecto híbrido, que da como resultado generalmente un mayor rendimiento, vigor, salud y resistencia a factores de estrés biótico y abiótico. Tales plantas se consiguen normalmente mediante un cruce de una línea progenitora endogámica con esterilización masculina (el progenitor femenino) con otra línea progenitora endogámica con esterilización femenina (el progenitor masculino). La semilla híbrida se cosecha normalmente a partir de las plantas de macho estéril y se vende a los productores. Las plantas con esterilización masculina se pueden producir a veces (por ejemplo, en el maíz) mediante el desespigamiento (es decir, la eliminación mecánica de los órganos reproductivos masculinos o de las flores masculinas) pero, más normalmente, la esterilidad masculina es el resultado de determinantes genéticos en el genoma de la planta. En ese caso, y especialmente cuando la semilla es el producto deseado que se cosechará a partir de las plantas híbridas, es normalmente útil asegurar que se restaure totalmente la fertilidad masculina en las plantas híbridas, que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad masculina. Esto se puede llevar a cabo garantizando que los progenitores masculinos tienen los genes restauradores de la fertilidad apropiados que son capaces de restaurar la fertilidad masculina en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad masculina. Los determinantes genéticos de la esterilidad masculina se pueden localizar en el citoplasma. Los ejemplos de esterilidad masculina citoplasmática (EMC) se describieron, por ejemplo, para las especies de *Brassica*. Sin embargo, los determinantes genéticos de la esterilidad masculina también se pueden localizar en el genoma nuclear. También se pueden obtener las plantas con esterilidad masculina mediante los procedimientos de biotecnología de plantas, tales como ingeniería genética. Un medio particularmente útil para la obtención de plantas con esterilidad masculina se describe en el documento WO 89/10396 en el que, por ejemplo, una ribonucleasa tal

como barnasa se expresa de forma selectiva en las células del tapete de los estambres. La fertilidad se puede restaurar mediante la expresión en las células del tapete de un inhibidor de la ribonucleasa tal como barstar.

Las plantas o las variedades de plantas (obtenidas por procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son plantas tolerantes a los herbicidas, es decir, plantas que se hicieron tolerantes a uno o más herbicidas dados. Tales plantas se pueden obtener por transformación genética, o por selección de plantas que contienen una mutación que proporciona tal tolerancia a los herbicidas.

Las plantas tolerantes a los herbicidas son, por ejemplo, las plantas tolerantes al glifosato, es decir, plantas que se hicieron tolerantes al herbicida glifosato o a las sales del mismo. Por ejemplo, las plantas tolerantes al glifosato se pueden obtener mediante la transformación de la planta con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilsiquimato-3-fosfato sintetasa (EPSPS). Los ejemplos de tales genes EPSPS son el gen AroA (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, los genes que codifican una EPSPS de petunia, una EPSPS de tomate o una EPSPS de *Eleusine*. También puede ser una mutación de EPSPS. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener mediante la expresión de un gen que codifica una enzima glifosato oxidoreductasa. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener mediante la expresión de un gen que codifica una enzima glifosato acetiltransferasa. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener mediante la selección de plantas que contienen mutaciones de origen natural de los genes que se han mencionado anteriormente.

Otras plantas resistentes a los herbicidas son, por ejemplo, las plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintetasa, tales como bialafos, fosfinotricina o glufosinato. Tales plantas se pueden obtener mediante la expresión de una enzima de que detoxifica el herbicida o una mutación de la enzima glutamina sintetasa que es resistente a la inhibición. Una de tales enzimas eficaces para eliminar la toxicidad es, por ejemplo, una enzima que codifica una fosfinotricina acetiltransferasa (tal como la proteína bar o pat de las especies *Streptomyces*, por ejemplo). Se han descrito plantas que expresan una fosfinotricina acetiltransferasa exógena.

Otras plantas tolerantes a los herbicidas son también plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvatodioxigenasa (HPPD). Las hidroxifenilpiruvatodioxigenasas son enzimas que catalizan la reacción en la que el para-hidroxifenilpiruvato (HPPD) se transforma en homogentisato. Las plantas tolerantes a los inhibidores de HPPD se pueden transformar con un gen que codifica una enzima resistente a HPPD de origen natural, o un gen que codifica una mutación de la enzima HPPD. La tolerancia a los inhibidores de HPPD también se puede conseguir mediante la transformación de las plantas con genes que codifican determinadas enzimas que permiten la formación de homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima HPPD nativa mediante el inhibidor de HPPD. La tolerancia de las plantas a los inhibidores de HPPD también se puede mejorar mediante la transformación de las plantas con un gen que codifica una enzima prefenato deshidrogenasa además de un gen que codifica una enzima tolerante a la HPPD.

Otras plantas resistentes a los herbicidas son las plantas que se han hecho tolerantes a los inhibidores de la acetolactato sintetasa (ALS). Los inhibidores de la ALS conocidos incluyen, por ejemplo, los herbicidas de sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidinas, oxi(tio)benzoatos de pirimidinilo, y/o sulfonilaminocarbonil triazolinona. Se conoce que las diferentes mutaciones en la enzima ALS (también conocida como ácido acetohidroxi sintetasa, AHAS) confieren tolerancia a los diferentes herbicidas y grupos de herbicidas. La producción de plantas tolerantes a la sulfonilurea y plantas tolerantes a la imidazolinona se ha descrito en la publicación de patente internacional WO 1996/033270. También se han descrito otras plantas tolerantes a la sulfonilurea y a la imidazolinona, por ejemplo en el documento de patente WO 2007/024782.

Otras plantas tolerantes a la imidazolinona y/o a la sulfonilurea se pueden obtener por mutagénesis inducida, por selección de cultivos celulares en presencia del herbicida o por reproducción de la mutación.

Las plantas o las variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como la ingeniería genética) que también se pueden tratar acuerdo con la presente invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se han hecho resistentes al ataque de determinados insectos diana. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que transmite tal resistencia a los insectos.

En el presente contexto, el término "planta transgénica resistente a los insectos" incluye cualquier planta que contiene al menos un transgén que comprende una secuencia de codificación que codifica:

1) una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas cristalinas insecticidas que se enumeran en línea en la página web:

http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, o las partes insecticidas de las mismas, por ejemplo las proteínas Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb de la clase de proteínas Cry o las partes insecticidas de las mismas; o

2) una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma que es insecticida en presencia de otra segunda proteína cristal de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma, tal como la toxina binaria compuesta por las proteínas cristalinas Cy34 y Cy35; o

3) una proteína insecticida híbrida que comprende partes de dos proteínas cristalinas insecticidas diferentes de *Bacillus thuringiensis*, tal como, por ejemplo, un híbrido de las proteínas de 1) mencionadas anteriormente o un híbrido de las proteínas de 2) mencionadas anteriormente, por ejemplo la proteína Cry1A.105 producida por el suceso MON98034 del maíz (documento de patente WO 2007/027777); o

4) una proteína de uno cualquiera de los puntos 1) a 3) mencionados anteriormente en la que algunos aminoácidos, en particular de 1 a 10, se han sustituido con otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida frente a las especies de insectos diana, y/o para ampliar el intervalo de especies de insectos diana afectados, y/o debido a los cambios inducidos en la codificación del ADN durante la clonación o la transformación, tal como la proteína Cry3Bb1 de los sucesos MON863 ó MON88017 del maíz, o la proteína Cry3A del suceso del maíz MIR 604;

5) una proteína insecticida secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas insecticidas vegetativas (VIP) que se enumeran en: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, por ejemplo las proteínas de la clase de proteínas VIP3Aa; o

6) una proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que es insecticida en presencia de una segunda proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, tal como la toxina binaria compuesta por las proteínas VIP1A y VIP2A;

7) una proteína insecticida híbrida que comprende partes de diferentes proteínas secretadas de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, tal como un híbrido de las proteínas en 1) mencionadas anteriormente o un híbrido de las proteínas del apartado 2) mencionadas anteriormente; o

8) una proteína de uno cualquiera de los puntos 1) a 3) mencionados anteriormente en la que algunos aminoácidos, en particular de 1 a 10, se han sustituido con otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida frente a las especies de insectos diana, y/o para ampliar el intervalo de especies de insectos diana afectados, y/o debido a los cambios inducidos en la codificación del ADN durante la clonación o la transformación (mientras que aún codifica una proteína insecticida), tal como la proteína VIP3Aa en el suceso del algodón COT 102.

Por supuesto, las plantas transgénicas resistentes a los insectos, como se usa en el presente documento, también incluyen cualquier planta que comprende una combinación de genes que codifican las proteínas de una cualquiera de las clases 1 a 8 que se han mencionado anteriormente. En una forma de realización, una planta resistente a los insectos contiene más de un transgén que codifica una proteína de una cualquiera de las clases 1 a 8 mencionada anteriormente, para ampliar el intervalo de especies de insectos diana afectados o para retrasar el desarrollo de resistencia de los insectos a las plantas, mediante el uso de diferentes proteínas insecticidas para las mismas especies de insectos diana pero que tienen un modo diferente de acción, tal como la unión a diferentes sitios de unión del receptor en el insecto.

Las plantas o las variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención toleran los factores de estrés abiótico. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que transmite tal resistencia al estrés. Las plantas que toleran el estrés particularmente útiles incluyen los siguientes:

a. plantas que contienen un transgén capaz de reducir la expresión y/o la actividad del gen de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en las células de las plantas o en las plantas;

b. plantas que contienen un transgén que aumenta la tolerancia al estrés capaz de reducir la expresión y/o la actividad de los genes que codifican PARG de las plantas o de las células de las plantas;

c. plantas que contienen un transgén que aumenta la tolerancia al estrés que codifica una enzima funcional de la planta de la ruta para la biosíntesis salvaje de la nicotinamida adenina dinucleótido, incluyendo nicotinamidasas, nicotinato fosforibosiltransferasa, ácido nicotínico mononucleótido adeniltransferasa, nicotinamida adenina dinucleótido sintetasa o nicotinamida fosforibosiltransferasa.

Las plantas o las variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención muestran una alteración de la cantidad, calidad y/o estabilidad del almacenamiento del producto cosechado y/o una alteración de las propiedades de los ingredientes específicos del producto cosechado tales como, por ejemplo:

1) Plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que está alterado con respecto a sus rasgos químico-físicos, en particular el contenido de amilosa o la relación amilosa/amilopectina, el grado de ramificación, la longitud de cadena promedio, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la resistencia al gel, el tamaño del grano y/o la morfología del grano del almidón en comparación con el almidón sintetizado en las células de plantas o plantas de tipo silvestre, de tal modo que este almidón modificado es más adecuado para determinadas aplicaciones.

2) Plantas transgénicas que sintetizan polímeros de hidratos de carbono que no son almidón o que sintetizan polímeros de hidratos de carbono que no son almidón con propiedades alteradas en comparación con las plantas de tipo silvestre sin modificación genética. Los ejemplos son plantas que producen polifruktosa, especialmente del tipo inulina y levano, plantas que producen alfa-1,4-glucanos, plantas que producen alfa-1,4-glucanos alfa-1,6-ramificados, y plantas que producen alternano.

3) Plantas transgénicas que producen hialuronano.

Las plantas o las variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son plantas, tales como plantas de algodón, con una alteración de las características de la fibra. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que transmite tales características de fibra alteradas e incluyen:

a) plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma alterada en los genes de la celulosa sintetasa;

b) plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma alterada de los ácidos nucleicos homólogos de *rsw2* o *rsw3*;

c) plantas, tales como plantas de algodón, con un aumento de la expresión de la sacarosa fosfato sintetasa;

d) plantas, tales como plantas de algodón, con un aumento de la expresión de la sacarosa sintetasa;

e) plantas, tales como plantas de algodón, en las que se altera el tiempo de apertura plasmodesmal en la base de la célula de la fibra, por ejemplo a través de la regulación corriente abajo de la β -1,3-glucanasa selectiva de la fibra;

f) plantas, tales como plantas de algodón, que tienen fibras con una alteración de la reactividad, por ejemplo a través de la expresión del gen de N-acetilglucosaminatransferasa que incluye *nodC* y los genes de quitina sintetasa.

Las plantas o las variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son plantas, tales como la colza o plantas de *Brassica* relacionadas, con una alteración de las características del perfil del aceite. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética o mediante selección de las plantas que contienen una mutación que transmite tales características de aceite alteradas e incluyen:

a) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un alto contenido en ácido oleico;

b) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un bajo contenido en ácido linoleico;

c) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un bajo nivel de ácidos grasos saturados.

Las plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son plantas que comprenden uno o más genes que codifican una o más toxinas y son las plantas transgénicas disponibles con los siguientes nombres comerciales: YIELD GARD® (por ejemplo maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), BiteGard® (por ejemplo maíz), BT-Xtra® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón), Nucotn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Los ejemplos de plantas tolerantes a los herbicidas que se pueden mencionar son variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que están disponibles con los siguientes nombres comerciales: Roundup Ready® (tolerancia a glifosato, por ejemplo maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia a fosfinotricina, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia a imidazolinona) y SCS® (tolerancia a sulfonilurea, por ejemplo maíz). Las plantas resistentes a herbicidas (plantas cultivadas de manera convencional para la tolerancia a los herbicidas) que se pueden mencionar incluyen las variedades comercializadas con el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz).

Las plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son plantas que contienen sucesos de transformación, o una combinación de sucesos de transformación, y que se

enumeran por ejemplo en las bases de datos de diversas agencias reguladoras nacionales o regionales (véanse, por ejemplo, http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browser.aspx y <http://www.agbios.com/dbase.php>).

Además, en la protección de materiales, se pueden usar los principios activos o las composiciones de la presente invención para la protección de materiales industriales frente al ataque y a la destrucción por microorganismos no deseados, por ejemplo hongos.

En el presente contexto, se entiende que los materiales industriales se refieren a los materiales no vivos que se han preparado para su uso en la industria. Por ejemplo, los materiales industriales que están destinados a su protección con los principios activos de la presente invención del cambio o la destrucción por hongos pueden ser adhesivos, sustancias para encolado, papel, papel pintado y cartón, textiles, alfombras, cuero, madera, pinturas y artículos de plástico, lubricantes para refrigeración y otros materiales que se pueden infectar con, o destruir por microorganismos. Las partes de las plantas de producción y edificios, por ejemplo los circuitos de refrigeración de agua, los sistemas de refrigeración y calefacción y las unidades de ventilación y de aire acondicionado, que se pueden ver afectados por la proliferación de microorganismos también se pueden mencionar dentro del alcance de los materiales a proteger. Los materiales industriales que se pueden mencionar dentro del alcance de la presente invención son preferentemente adhesivos, sustancias para encolado, papel y cartón, cuero, madera, pinturas, lubricantes para refrigeración y líquidos de transferencia de calor, de forma particularmente preferente madera. Los principios activos o las composiciones de la presente invención pueden prevenir los efectos adversos, tales como podredumbre, descomposición, cambio de color, decoloración o formación de moho. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para proteger frente al deterioro de objetos que entran en contacto con agua salada o con agua salobre, en especial cascos de barco, pantallas, redes, edificios, amarraderos y sistemas de señalización.

El procedimiento de la presente invención para el control de hongos no deseados también se puede usar para la protección de productos de almacenamiento. Por "productos de almacenamiento" se entienden sustancias naturales de origen vegetal o animal o productos procesados de los mismos que son de origen natural, y para los que se desea una protección a largo plazo. Los productos de almacenamiento de origen vegetal, por ejemplo plantas o partes de plantas, tales como tallos, hojas, tubérculos, semillas, frutos, granos, se pueden proteger recién cosechados o después del procesamiento por secado (previo), humedecimiento, trituración, molienda, prensado o tostado. Los productos de almacenamiento también incluyen madera, tanto sin procesar, tal como madera para la construcción, postes eléctricos y vallas, como en forma de productos acabados, tales como mobiliario. Los productos de almacenamiento de origen animal son, por ejemplo, pelajes, cueros, pieles y pelos. Los principios activos de la presente invención pueden prevenir los efectos adversos, tales como podredumbre, descomposición, cambio de color, decoloración o formación de moho.

Los ejemplos no limitantes de patógenos de enfermedades fúngicas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen:

enfermedades causadas por patógenos del oídio, por ejemplo las especies de *Blumeria*, por ejemplo *Blumeria graminis*; las especies de *Podosphaera*, por ejemplo *Podosphaera leucotricha*;

las especies de *Sphaerotheca*, por ejemplo *Sphaerotheca fuliginea*; las especies de *Uncinula*, por ejemplo *Uncinula necator*;

enfermedades causadas por patógenos de enfermedades de la roya, por ejemplo las especies de *Gymnosporangium*, por ejemplo *Gymnosporangium sabinae*; las especies de *Hemileia*, por ejemplo *Hemileia vastatrix*; las especies de *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi* y *Phakopsora meibomia*; las especies de *Puccinia*, por ejemplo *Puccinia recondita* o *Puccinia triticina*; las especies de *Uromyces*, por ejemplo *Uromyces appendiculatus*;

enfermedades causadas por patógenos del grupo de los oomicetos, por ejemplo las especies de *Bremia*, por ejemplo *Bremia lactucae*; las especies de *Peronospora*, por ejemplo *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; las especies de *Phytophthora*, por ejemplo *Phytophthora infestans*; las especies de *Plasmopara*, por ejemplo *Plasmopara viticola*; las especies de *Pseudoperonospora*, por ejemplo *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*; las especies de *Pythium*, por ejemplo *Pythium ultimum*;

enfermedades de las manchas en las hojas y enfermedades que marchitan las hojas causadas, por ejemplo, por las especies de *Alternaria*, por ejemplo *Alternaria solani*; las especies de *Cercospora*, por ejemplo *Cercospora beticola*; las especies de *Cladosporium*, por ejemplo *Cladosporium cucumerinum*; las especies de *Cochliobolus*, por ejemplo *Cochliobolus sativus* (forma de conidia: *Drechslera*, sin: *Helminthosporium*); las especies de *Colletotrichum*, por ejemplo *Colletotrichum lindemuthianum*; las especies de *Cicloconium*, por ejemplo *Cicloconium oleaginum*; las especies de *Diaporthe*, por ejemplo *Diaporthe citri*; las especies de *Elsinoe*, por ejemplo *Elsinoe fawcettii*; las especies de *Gloeosporium*, por ejemplo *Gloeosporium laeticolor*; las especies de *Glomerella*, por ejemplo *Glomerella cingulata*; las especies de *Guignardia*, por ejemplo *Guignardia bidwelli*; las especies de *Leptosphaeria*, por ejemplo *Leptosphaeria maculans*; las especies de *Magnaporthe*, por ejemplo *Magnaporthe grisea*; las especies de *Microdochium*, por ejemplo *Microdochium nivale*; las especies de

Mycosphaerella, por ejemplo *Mycosphaerella graminicola* y *M. fijiensis*; las especies de *Phaeosphaeria*, por ejemplo *Phaeosphaeria nodorum*; las especies de *Pirenophora*, por ejemplo *Pirenophora teres*; las especies de *Ramularia*, por ejemplo *Ramularia collo-cygni*; las especies de *Rhynchosporium*, por ejemplo *Rhynchosporium secalis*; las especies de *Septoria*, por ejemplo *Septoria apii*; las especies de *Typhula*, por ejemplo *Typhula incarnata*; las especies de *Venturia*, por ejemplo *Venturia inaequalis*;

enfermedades de la raíz y del tallo causadas, por ejemplo, por las especies de *Corticium*, por ejemplo *Corticium graminarum*; las especies de *Fusarium*, por ejemplo *Fusarium oxysporum*; las especies de *Gaeumannomyces*, por ejemplo *Gaeumannomyces graminis*; las especies de *Rhizoctonia*, tales como, por ejemplo *Rhizoctonia solani*; las especies de *Tapesia*, por ejemplo *Tapesia acuformis*; las especies de *Thielaviopsis*, por ejemplo *Thielaviopsis basicola*;

enfermedades de la espiga y de la panoja (incluyendo mazorcas de maíz) causadas, por ejemplo, por las especies de *Alternaria*, por ejemplo *Alternaria spp.*; las especies de *Aspergillus*, por ejemplo *Aspergillus flavus*; las especies de *Cladosporium*, por ejemplo *Cladosporium cladosporioides*; las especies de *Claviceps*, por ejemplo *Claviceps purpurea*; las especies de *Fusarium*, por ejemplo *Fusarium culmorum*; las especies de *Gibberella*, por ejemplo *Gibberella zeae*; las especies de *Monographella*, por ejemplo *Monographella nivalis*; las especies de *Septoria*, por ejemplo *Septoria nodorum*;

enfermedades causadas por hongos de la carbonilla, por ejemplo las especies de *Sphacelotheca*, por ejemplo *Sphacelotheca reiliana*; las especies de *Tilletia*, por ejemplo *Tilletia caries*, *T. controversa*; las especies de *Urocystis*, por ejemplo *Urocystis occulta*; las especies de *Ustilago*, por ejemplo *Ustilago nuda*, *U. nuda tritici*;

podredumbre de la fruta causada, por ejemplo, por las especies de *Aspergillus*, por ejemplo *Aspergillus flavus*; las especies de *Botrytis*, por ejemplo *Botrytis cinerea*; las especies de *Penicillium*, por ejemplo *Penicillium expansum* y *P. purpurogenum*; las especies de *Sclerotinia*, por ejemplo *Sclerotinia sclerotiorum*;

las especies de *Verticillium*, por ejemplo *Verticillium albo-atrum*;

enfermedades de podredumbre y de marchitamiento transmitidas por las semillas y por el suelo, y también enfermedades de las plántulas, causadas, por ejemplo, por las especies de *Fusarium*, por ejemplo *Fusarium culmorum*; las especies de *Phytophthora*, por ejemplo *Phytophthora cactorum*; las especies de *Pythium*, por ejemplo *Pythium ultimum*; las especies de *Rhizoctonia*, por ejemplo *Rhizoctonia solani*; las especies de *Sclerotium*, por ejemplo *Sclerotium rolfsii*;

enfermedades cancerosas, agallas y escoba de bruja causadas, por ejemplo, por las especies de *Nectria*, por ejemplo *Nectria galligena*;

enfermedades de marchitamiento causadas, por ejemplo, por las especies de *Monilinia*, por ejemplo *Monilinia laxa*;

deformaciones de hojas, flores y frutos causadas, por ejemplo, por las especies de *Taphrina*, por ejemplo *Taphrina deformans*;

enfermedades degenerativas de las plantas leñosas causadas, por ejemplo, por las especies de *Esca*, por ejemplo *Phaeomoniella chlamydospora* y *Phaeoacremonium aleophilum* y *Fomitiporia mediterranea*;

enfermedades de flores y semillas causadas, por ejemplo, por las especies de *Botrytis*, por ejemplo *Botrytis cinerea*;

enfermedades de tubérculos de plantas causadas, por ejemplo, por las especies de *Rhizoctonia*, por ejemplo *Rhizoctonia solani*; las especies de *Helminthosporium*, por ejemplo *Helminthosporium solani*;

enfermedades causadas por patógenos bacterianos, por ejemplo las especies de *Xanthomonas*, por ejemplo *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*; las especies de *Pseudomonas*, por ejemplo *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*; las especies de *Erwinia*, por ejemplo *Erwinia amylovora*.

Se da preferencia al control de las siguientes enfermedades de la soja:

Enfermedades causadas por hongos en hojas, tallos, vainas y semillas causadas, por ejemplo, por mancha de la hoja de alternaria (*Alternaria spec. atrans tenuissima*), antracnosis (*Colletotrichum gloeosporioides dematium* var. *truncatum*), mancha marrón (*Septoria glycinas*), mancha de la hoja por cercospora y roya (*Cercospora kikuchii*), mancha de la hoja por *Choanephora* (*Choanephora infundibulifera trispora* (Sin.)), mancha de la hoja por *Dactuliophora* (*Dactuliophora glycinas*), mildiu lanoso (*Peronospora manshurica*), chancro de drechslera (*Drechslera glycini*), mancha de la hoja de ojo de rana (*Cercospora sojae*), mancha de la hoja por *Leptosphaerulina* (*Leptosphaerulina trifolii*), mancha de la hoja por *Phyllosticta* (*Phyllosticta sojaecola*), chancro de la vaina y del tallo (*Phomopsis sojae*), oídio (*Microsphaera diffusa*), mancha de la hoja por *Pyrenochaeta* (*Pyrenochaeta glycinas*), chancro aéreo, de follaje y de tela de araña de rhizoctonia (*Rhizoctonia solani*), roya (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomia*), sarna (*Sphaceloma glycinas*), chancro de hoja por

Stemphylium (*Stemphylium botryosum*), mancha en diana (*Corynespora cassiicola*).

Las enfermedades causadas por hongos en las raíces y en la base del tallo causadas, por ejemplo, por podredumbre negra de la raíz (*Calonectria crotalariae*), podredumbre por carbón vegetal (*Macrophomina phaseolina*), tizón o marchitamiento, podredumbre de la raíz, y podredumbre de la vaina y del collar por *Fusarium* (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium ortoceras*, *Fusarium semitectum*, *Fusarium equiseti*), podredumbre de la raíz por *Mycoleptodiscus* (*Mycoleptodiscus terrestris*), *Neocosmospora* (*Neocosmospora vasinfecta*), chancro de la vaina y del tallo (*Diaporthe phaseolorum*), antracnosis del tallo (*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*), podredumbre por *Phytophthora* (*Phytophthora megasperma*), podredumbre marrón del tallo (*Phialophora gregata*), podredumbre por *Pythium* (*Pythium aphanidermatum*, *Pythium irregulare*, *Pythium debaryanum*, *Pythium myriotylum*, *Pythium ultimum*), podredumbre de la raíz por rhizoctonia, descomposición del tallo, y caída de plántulas (*Rhizoctonia solani*), descomposición del tallo por *Sclerotinia* (*Sclerotinia sclerotiorum*), chancro del sur por *Sclerotinia* (*Sclerotinia rolfsii*), podredumbre de la raíz por *Thielaviopsis* (*Thielaviopsis basicola*).

Los organismos que pueden dar lugar a la degradación o a la modificación de los materiales industriales incluyen a los hongos. Los principios activos de la presente invención actúan preferentemente frente a hongos, en particular mohos, hongos que cambian el color de la madera y que destruyen la madera (basiomicetos). Los ejemplos incluyen los hongos de los géneros siguientes: *Alternaria*, tal como *Alternaria tenuis*; *Aspergillus*, tal como *Aspergillus niger*; *Chaetomium*, tal como *Chaetomium globosum*; *Coniophora*, tal como *Coniophora puetana*; *Lentinus*, tal como *Lentinus tigrinus*; *Penicillium*, tal como *Penicillium glaucum*; *Polyporus*, tal como *Polyporus versicolor*; *Aureobasidium*, tal como *Aureobasidium pullulans*; *Sclerophoma*, tal como *Sclerophoma pityophila*; *Trichoderma*, tal como *Trichoderma viride*.

Además, los principios activos de la presente invención también presentan una actividad antimicótica muy buena. Presentan un espectro de actividad antimicótica muy amplio, en particular frente a dermatofitos y levaduras, mohos y hongos difísicos (por ejemplo frente a las especies de *Candida*, tales como *Candida albicans*, *Candida glabrata*), y *Epidermophyton floccosum*, las especies de *Aspergillus*, tales como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, las especies de *Trichophyton*, tal como *Trichophyton mentagrophytes*, las especies de *Microsporon* tales como *Microsporon canis* y *audouinii*. La lista de estos hongos no constituye de ninguna manera una restricción del espectro micótico cubierto, y simplemente es de carácter ilustrativo.

Cuando se usan los principios activos de la presente invención como fungicidas, las tasas de aplicación deben variar dentro de un intervalo relativamente amplio, dependiendo del tipo de aplicación. La tasa de aplicación de los principios activos de la presente invención es

cuando se tratan partes de plantas, por ejemplo hojas: de 0,1 a 10 000 g/ha, preferentemente de 10 a 1000 g/ha, de forma particularmente preferente de 50 a 300 g/ha (cuando la aplicación se lleva a cabo por irrigación o empapado, es posible incluso la reducción de la tasa de aplicación, en especial cuando se usan sustratos inertes tales como lana de roca o perlita);

cuando se tratan semillas: de 2 a 200 g por cada 100 kg de semillas, preferentemente de 3 a 150 g por cada 100 kg de semillas, más preferentemente de 2,5 a 25 g por cada 100 kg de semillas, más preferentemente de 2,5 a 12,5 g por cada 100 kg de semillas;

cuando se trata el suelo: de 0,1 a 10 000 g/ha, preferentemente de 1 a 5000 g/ha.

Estas tasas de aplicación se mencionan simplemente a modo de ejemplo y no son limitantes para los fines de la presente invención.

Los principios activos o las composiciones de la presente invención se pueden usar de este modo para proteger las plantas del ataque de los patógenos que se han mencionado durante un determinado período de tiempo después del tratamiento. El periodo para el que se proporciona protección se extiende por lo general de 1 a 28 días, preferentemente de 1 a 14 días, más preferentemente de 1 a 10 días, más preferentemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los principios activos, o hasta 200 días después del tratamiento de semillas.

Además, el tratamiento de la presente invención puede reducir el contenido de micotoxinas en el material cosechado y en los alimentos y en los piensos preparados a partir de los mismos. Las micotoxinas incluyen en particular, pero no de forma exclusiva, las siguientes: deoxinivalenol (DON), nivalenol, 15-Ac-DON, 3-Ac-DON, toxinas T2 y HT2, fumonisinas, zearalenon, moniliformina, fusarina, diacetoxiscirpenol (DAS), beauvericina, enniatina, fusaroproliferina, fusarenol, ocratoxinas, patulina, alcaloides del cornezuelo de centeno y aflatoxinas que se pueden producir, por ejemplo, por los siguientes hongos: *Fusarium spec.*, tales como *Fusarium acuminatum*, *F. avenaceum*, *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. graminearum* (*Gibberella zeae*), *F. equiseti*, *F. fujikoroii*, *F. musarum*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. poae*, *F. pseudograminaarum*, *F. sambucinum*, *F. scirpi*, *F. semitectum*, *F. solani*, *F. sporotrichoides*, *F. langsetiae*, *F. subglutinans*, *F. tricinctum*, *F. verticillioides*, entre otros, y también por *Aspergillus spec.*, *Penicillium spec.*, *Claviceps purpurea*, *Stachybotrys spec.*, entre otros.

Las plantas que se han enumerado se pueden tratar de acuerdo con la presente invención de una manera particularmente ventajosa con los derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) o con las composiciones de la presente invención. Los intervalos preferentes que se han indicado anteriormente para los principios activos o las composiciones también se aplican al tratamiento de estas plantas. Se hace especial hincapié en el tratamiento de

las plantas con los compuestos o con las composiciones que se han mencionado de forma específica en el presente texto.

La preparación y el uso de los principios activos de la presente invención de fórmula (I) se ilustran mediante los ejemplos a continuación. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

- 5 **Nota general:** A menos que se indique lo contrario, todas las etapas de purificación y de separación cromatográficas se llevaron a cabo sobre gel de sílice y con un gradiente de disolvente de acetato de etilo/ciclohexano 0:100 a acetato de etilo/hexano 100:0.

Preparación de compuestos de fórmula (I)

Procedimiento A

10 **4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (IV-1)**

A una solución de 2,4-dibromo-1,3-tiazol (8,8 g) en diclorometano (180 ml) se añadió gota a gota, a -78 °C en una atmósfera de argón, *n*-butilitio (1,6 M en tetrahidrofurano, 25 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se mezcló posteriormente con una solución saturada de cloruro de amonio a -30 °C y se separó la fase acuosa. Después de la extracción de la fase acuosa con diclorometano, las

- 15 fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó de forma cromatográfica. Esto proporcionó 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,3 g).
 20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ_{ppm}: 1,43 (s, 9H), 1,70 (d, 2H), 1,88 (ddd, 2H), 3,11 (s a, 2H), 3,83 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)
 logP (HCOOH): 2,74
 MS (ESI): 363 y 365 ([M+H]⁺)

Procedimiento B

4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Va-1)

- 25 Inicialmente se cargó 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (17,7 g) en una atmósfera de argón a 0 °C en diclorometano en un matraz de polietileno, y se añadió gota a gota trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) (7,08 ml). Se retiró el enfriamiento. Después de la agitación de la mezcla durante una noche, la mezcla de reacción se mezcló con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión

- 30 reducida. El residuo se purificó por cromatografía. Esto proporcionó 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (18,0 g).
 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ_{ppm}: 1,42 (s, 9H), 2,13-2,00 (m, 4H), 3,14 (s a, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 7,95 (s, 1H)
 logP (HCOOH): 3,94
 MS (ESI): 309 y 311 ([M-C(CH₃)₃+2H]⁺)

35 **Procedimiento C**

4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (VIa-1)

Se disolvió 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (29 g) en etanol (150 ml) y se agitó a 70 °C a una presión de 0,3 MPa de CO durante 48 horas en presencia de PdCl₂(PPh)₂ (2,79 g) y trietilamina (77 ml). El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía proporcionó 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg).

- 40 logP (pH 2,7): 3,47
 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 1,31 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,00-2,20 (m, 4H), 3,13 (s a, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,32 (c, 2H), 8,60 (s, 1H)
 45 MS (ESI): 303 ([M-C(CH₃)₃+2H]⁺)

Procedimiento D

Cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-fluoropiperidinio (VII-1)

A 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,80 g), en una atmósfera de argón a 0 °C, se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 92 ml). La mezcla se agitó a 0 °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, se retiró el exceso de ácido y el disolvente se concentró a presión reducida. Esto proporcionó cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-fluoropiperidinio (7,70 g).

- 50 logP (pH 2,7): 0,39
 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 1,31 (t, 3H), 2,30-2,60 (m, 4H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,32-3,42 (2H), 4,32 (c, 2H),

8,64 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H)
MS (ESI): 259 ([MCl]⁺)

Procedimiento E

2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IXa-1)

- 5 A una solución de ácido [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (230 mg) en diclorometano (5 ml) se añadieron, a 0 °C, cloruro de oxalilo (0,89 ml) y una gota de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se retiraron a presión reducida. El residuo sólido después se disolvió de nuevo en diclorometano y se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de
- 10 cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-4-fluoropiperidinio (767 mg) y N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml) en diclorometano (5 ml). Después de la agitación de la mezcla durante 2 horas, se mezcló la solución de reacción con una solución concentrada de cloruro de amonio, se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. Esto proporcionó 2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,02 g).
logP (pH 2,7): 2,82
- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 1,31 (t, 3H), 2,05-2,21 (m, 3H), 2,38-2,51 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 3H), 5,42 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,64 (s, 1H)
MS (ESI): 467 ([M+H]⁺)

Procedimiento F

Ácido 2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Xa-1)

- 20 A una solución de 2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (300 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1 ml) se añadió, a temperatura ambiente, hidróxido de litio monohidrato (40 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se añadió una solución de HCl 1 N refrigerado con hielo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y después las fases
- 25 orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se eliminó por destilación. Esto proporcionó ácido 2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (230 mg).
logP (pH 2,7): 1,96
- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 2,00-2,60 (m, 4H), 3,02-3,13 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,86-3,99 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 8,54 (s, 1H), 13,10 (s a, 1H)
MS (ESI): 439 ([M+H]⁺)

Procedimiento G

(±)-2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (Ia-4)

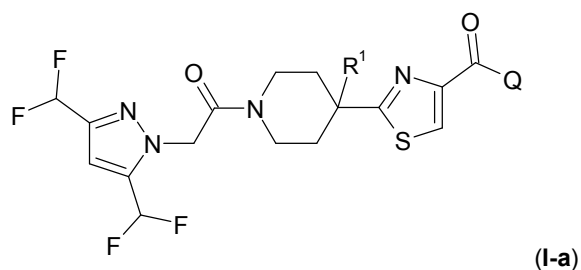
- 35 Se disolvieron ácido 2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (2 g), (±)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-amina (736 mg) y base de Hünig (1,59 ml) en diclorometano (20 ml), y después se añadió hexafluorofosfato de bromotrispirrolidino-fosfonio (2,34 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía. Esto proporcionó (±)-2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1,70 g).
- 40 logP (pH 2,7): 3,56
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 1,50-2,85 (m, 13H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 1H), 4,03-4,28 (m, 1H), 5,17-5,53 y 5,77-5,83 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,00-7,40 (m, 5H), 8,28 y 8,32 (s, 1H)
MS (ESI): 439 ([M+H]⁺)

- 45 (-)-2-(1-([3,5-bis(Difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (I-5) y (+)-2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (I-6)

Los dos enantiómeros de (±)-2-(1-([3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)-N-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (I-4) se aislaron por medio de HPLC preparativa quiral.

Ejemplos

Tabla 1



Ejemplo	R¹	Q	logP
I-a-1	hidrógeno	 racemato	3,41
I-a-2	hidrógeno	 enantiómero 1	-
I-a-3	hidrógeno	 enantiómero 2	-
I-a-4	flúor	 racemato	3,56
I-a-5	flúor	 enantiómero 1	-
I-a-6	flúor	 enantiómero 2	-

5 Los valores de logP se midieron de acuerdo con la Directiva EEC 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento).

La determinación por LC-MS dentro del intervalo ácido se lleva a cabo a pH 2,7 con ácido fórmico acuoso al 0,1 % y acetonitrilo (contiene ácido fórmico al 0,1 %) como eluyentes; gradiente lineal de un 10 % de acetonitrilo a un 95 % de acetonitrilo.

La calibración se lleva a cabo usando alcan-2-onas no ramificadas (que tienen de 3 a 16 átomos de carbono) con valores conocidos de logP (determinación de los valores de logP a partir de los tiempos de retención usando interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas). Los valores lambda-max se determinaron en los máximos de las señales cromatográficas usando los espectros UV de 200 nm a 400 nm.

5 Rotación específica

Longitud de onda: 589 nm; temperatura: 20,0 °C; disolvente: metanol

Ejemplo	Concentración en MeOH	Rotación específica
I-a-2	95,8 mg / 10 ml	-57,2
I-a-3	98,3 mg / 10 ml	+60,1
I-a-5	102,2 mg / 10 ml	-54,1
I-a-6	107,0 mg / 10 ml	+49,8

Datos de RMN

Ejemplo	Datos de RMN
I-a-1	1,50-2,15 (m, 8H), 2,51-2,88 (m+s, 6H), 3,27-3,40 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,23-4,36 (m, 1H), 5,32-5,38 y 5,80-5,83 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,93-7,26 (m, 6H), 8,08 y 8,12 (s, 1H)
I-a-4	1,50-2,85 (m, 13H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 1H), 4,03-4,28 (m, 1H), 5,17-5,53 y 5,77-5,83 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,00-7,40 (m, 6H), 8,28 y 8,32 (s, 1H)

Los desplazamientos químicos por RMN en ppm se midieron a 400 MHz en el disolvente DMSO-d₆ con tetrametilsilano como patrón interno.

Ejemplos de uso

Ejemplo A

Ensayo con *Phytophthora* (tomate)/protector

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilaril poliglicol éter

Para producir una formulación apropiada del principio activo, se combina 1 parte en peso de principio activo con las cantidades especificadas de disolvente y de emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para llevar a cabo el ensayo de actividad protectora, se pulverizan plantas jóvenes de tomate con la formulación del principio activo con la tasa de aplicación indicada. 1 día después del tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* y después se mantienen con una humedad relativa de un 100 % y 22 °C durante 24 h. Las plantas después se colocan en una cabina climatizada con una humedad atmosférica relativa de aproximadamente un 96 % y una temperatura de aproximadamente 20 °C.

La evaluación sigue 7 días después de la inoculación. A este respecto, 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna infección.

En este ensayo, los compuestos de la presente invención I-a-1, I-a-2, y I-a-3 presentan una eficacia de un 70 % o superior a una concentración de principio activo de 100 ppm.

Ejemplo B

Ensayo con *Plasmopara* (vid)/protector

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

Para producir una formulación apropiada del principio activo, se combina 1 parte en peso de principio activo con las cantidades especificadas de disolvente y de emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

5 Para llevar a cabo el ensayo de eficacia protectora, se pulverizan plantas jóvenes con la formulación del principio activo con la tasa de aplicación indicada. Después del secado del recubrimiento de la pulverización, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de *Plasmopara viticola* y después se mantienen en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa de un 100 % durante 1 día. Las plantas después se colocan en un invernadero a aproximadamente 21 °C y con una humedad atmosférica de aproximadamente un 90 % durante 4 días. Las plantas después se humedecen y se colocan en una cabina de incubación durante 1 día.

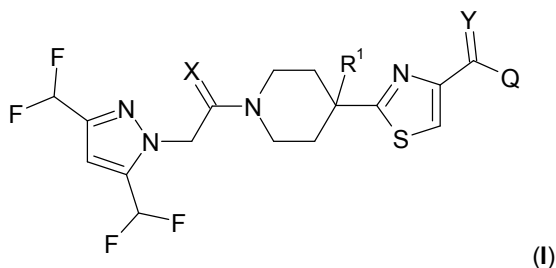
10 La evaluación sigue 6 días después de la inoculación. A este respecto, 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna infección.

En este ensayo, los compuestos de la presente invención I-a-1, I-a-2, y I-a-3 presentan una eficacia de un 70 % o superior a una concentración de principio activo de 100 ppm.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



en la que cada uno de los símbolos se define como sigue a continuación:

- 5 X representa oxígeno o azufre,
 R^1 representa hidrógeno o halógeno,
Y representa oxígeno o azufre,
Q es $-NR^2R^3$,
 R^2 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₂-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₃, alcoxycarbonilo C₂-C₃, alquilaminocarbonilo C₂-C₃ o dialquilaminocarbonilo C₃-C₅,
10 R^3 representa un sistema de anillo bicíclico saturado o parcialmente saturado, sin sustituir o sustituido, de 8 a 11 miembros o representa un sistema de anillo tricíclico saturado o parcialmente saturado, sin sustituir o sustituido, de 10 a 15 miembros; cada sistema de anillo puede contener dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta tres átomos de nitrógeno) y dado el caso de uno a tres miembros del anillo que se pueden seleccionar del grupo de C(=O), C(=S), S(=O) y S(=O)₂
- o
- 20 R^2 y R^3 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical heterociclilo saturado o parcialmente saturado, sin sustituir o sustituido, de 5 ó 6 miembros
- o
- 25 R^3 representa $-CR^4R^5R^6$,
 R^4 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, alcoxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxycarbonilo C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₃-C₆,
 R^5 representa fenilo, bencilo, naftalenilo, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituidos o un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
30 R^6 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilo C₄-C₁₀, alquilocicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₄ o alcoxialquilo C₂-C₄,
- o
- 35 R^2 y R^4 forman, junto con los átomos a los que están unidos, un sistema de anillo sin sustituir o sustituido, de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta dos átomos de nitrógeno),
- o
- 40 R^2 y R^5 forman, junto con los átomos a los que están unidos, un sistema de anillo no sustituido o sustituido, de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta dos átomos de nitrógeno),
- o
- R^4 y R^6 forman, junto con el carbono al que están unidos, un sistema de anillo sin sustituir o sustituido, de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta un átomo de nitrógeno),
- o

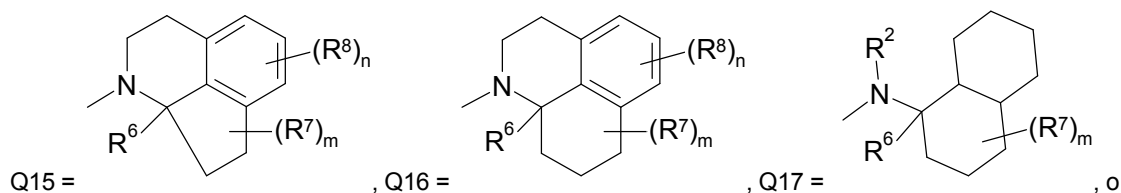
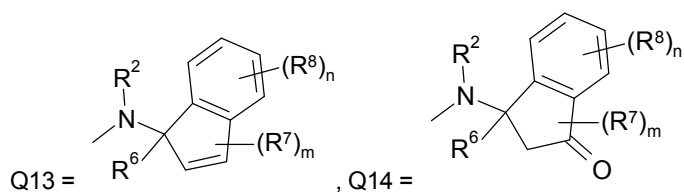
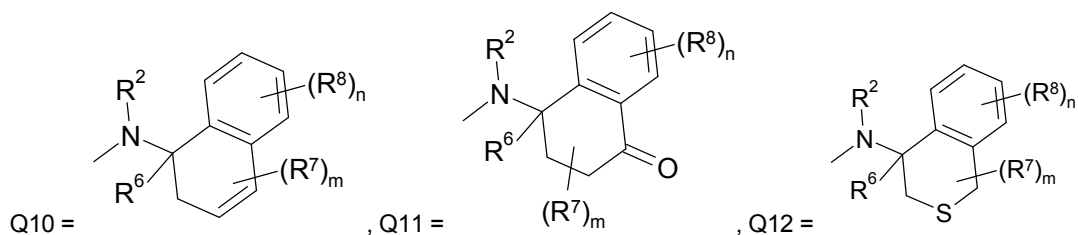
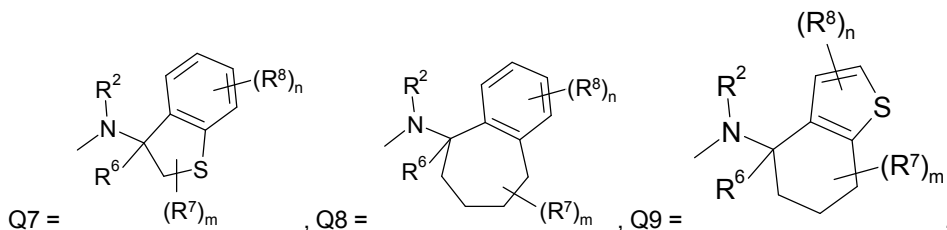
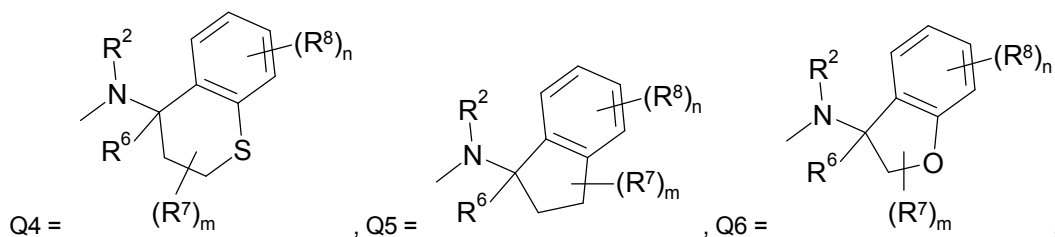
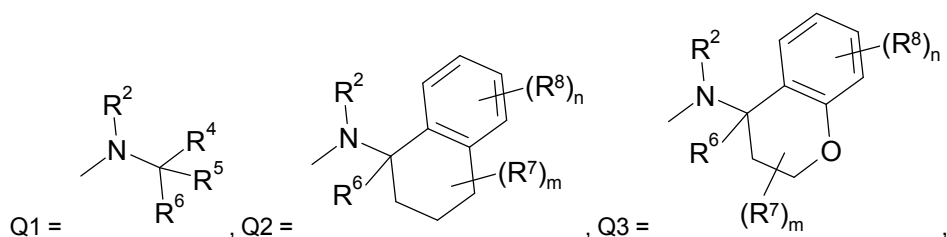
R⁴ y R⁵ forman, junto con el carbono al que están unidos, un sistema de anillo sin sustituir o sustituido, de 5 a 7 miembros que consiste en dos a siete átomos de carbono y dado el caso de uno a tres heteroátomos (hasta un átomo de oxígeno, hasta un átomo de azufre y hasta un átomo de nitrógeno),

y las sales agroquímicamente activas de los mismos.

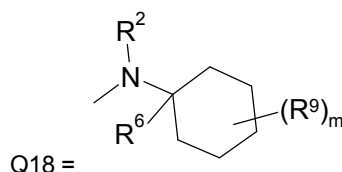
- 5 2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que cada uno de los símbolos tiene los siguientes significados:

X representa oxígeno,
R¹ representa hidrógeno o flúor,
Y representa oxígeno,
Q representa

10



15



m representa 0, 1 ó 2,

n representa 0, 1 ó 2,

R² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₆,

R⁵ representa un fenilo, bencilo o cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituidos,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄,

R⁷ representa en cada caso de forma independiente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, hidroxilo, amino,

nitro, alqueno C₂-C₄, alquino C₃-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalqueno C₂-C₄, haloalquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆,

halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆,

alquilcarbonilo C₂-C₄, alcocarbonilo C₂-C₄, alquilaminocarbonilo C₂-C₄, alquilaminocarbonilo C₂-C₄,

dialquilaminocarbonilo C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄,

alquilcarbonilo C₂-C₄, alquilitio C₁-C₄, haloalquilitio C₁-C₄, alquilsufinilo C₁-C₄, haloalquilsufinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo

C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄ o tri(alquil C₁-C₂)sililo,

R⁸ representa en cada caso de forma independiente alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alqueno

C₂-C₆, alquino C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo

C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₄,

alcocarbonilo C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

haloalcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquilitio C₁-C₄, haloalquilitio C₁-C₄, alquilsufinilo C₁-

C₄, haloalquilsufinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄ o tri(alquil C₁-C₂)sililo,

R⁹ representa de forma independiente alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, alqueno C₂-C₆,

alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₄-

C₁₀, alquilcicloalquilo C₄-C₁₀, alquilcicloalquilalquilo C₅-C₁₀, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, alquilamino

C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcocarbonilo C₂-C₆, alquilaminocarbonilo

C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₆,

alquilcarbonilo C₂-C₆, alquilitio C₁-C₄, haloalquilitio C₁-C₄, alquilsufinilo C₁-C₄, haloalquilsufinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo

C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, tri(alquil C₁-C₂)sililo

o

R⁹ representa de forma independiente fenilo o bencilo que pueden contener hasta tres sustituyentes, en donde cada

uno de los sustituyentes se selecciona de forma independiente de la siguiente lista: alquilo C₁-C₃, halógeno, ciano,

nitro, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, haloalqueno C₂-C₃, haloalquino C₂-C₃,

halociclopropilo, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂

y las sales agroquímicamente activas de los mismos.

3. Procedimiento para el control de hongos nocivos fitopatógenos, **caracterizado porque** los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Revindicaciones 1 o 2 se aplican a los hongos nocivos fitopatógenos y/o a su hábitat.

4. Composición para el control de hongos nocivos fitopatógenos, caracterizada por un contenido de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Revindicaciones 1 o 2, además de diluyentes y/o tensioactivos.

5. Uso de derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Revindicaciones 1 o 2 para el control de hongos nocivos fitopatógenos.

6. Procedimiento de producción de agentes para el control de hongos nocivos fitopatógenos, caracterizado porque los derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Revindicaciones 1 o 2 se mezclan con diluyentes y/o tensioactivos.

7. Uso de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Revindicaciones 1 o 2 para el tratamiento de semillas.

8. Uso de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Revindicaciones 1 o 2 para el tratamiento de plantas transgénicas.

9. Uso de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Revindicaciones 1 o 2 para el tratamiento de semillas transgénicas.