

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 230**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01) **A61P 33/00** (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2009 PCT/EP2009/007668**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010 WO2010051926**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009 E 09744338 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2352723**

54 Título: **Compuestos pesticidas de N-aril- o N-heteroaril-pirazolcarboxamida**

30 Prioridad:

05.11.2008 EP 08168405

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

12.06.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

MAUE, MICHAEL ; ADEL, ISABELLE ;
GIENCKE, WOLFGANG ; HEIL, MARKUS ;
JESCHKE, PETER ; KRÜGER, BERND-WIELAND ;
MÜHLTHAU, FRIEDRICH AUGUST ;
SUDAU, ALEXANDER ; RAMING, KLAUS ;
EBBINGHAUS-KINTSCHER, ULRICH ;
ADAMCZEWSKI, MARTIN ; VOERSTE, ARND ;
GÖRGENS, ULRICH ; KAPFERER, TOBIAS ;
DREWES, MARK WILHELM ; BECKER, ANGELA y
FRANKEN, EVA-MARIA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 616 230 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos pesticidas de N-aril- o N-heteroaril-pirazolcarboxamida

La presente invención se refiere a nuevos compuestos halosustituídos, a procedimientos para su preparación y a su uso para combatir plagas animales, ante todo artrópodos y particularmente insectos, arácnidos y nematodos.

- 5 Es conocido que determinados compuestos halosustituídos son herbicidas eficaces (véanse J. Org. Chem. 1997, 62(17), 5908-5919, J. Heterocycl. Chem. 1998, 35(6), 1493-1499, WO 2004/035545, WO 2004/106324, US 2006/069132, WO 2008/029084).

Es además conocido que determinados compuestos halosustituídos presentan actividades inhibitoras de citocina (documento WO 00/07980).

- 10 Sin embargo, no es conocido el uso de dichos compuestos halosustituídos para combatir plagas animales, particularmente como fitoprotectores.

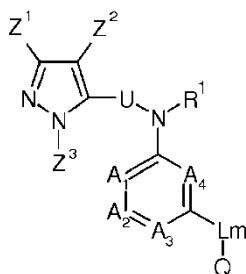
- Los fitoprotectores modernos deben satisfacer muchos requisitos, por ejemplo, con respecto a la extensión, duración y amplitud de su efecto y posible uso. Desempeñan papeles las cuestiones de toxicidad, combinabilidad con otros principios activos o coadyuvantes de formulación, así como la cuestión del coste que debe dedicarse para la síntesis de un principio activo. Además, pueden aparecer resistencias. Por todas estas razones, no puede considerarse terminada nunca la búsqueda de nuevos fitoprotectores y existe siempre la necesidad de nuevos compuestos con propiedades mejoradas frente a los compuestos conocidos al menos con respecto a aspectos individuales.

Era objetivo de la presente invención proporcionar compuestos mediante los cuales se ampliara el espectro de plaguicidas según distintos aspectos.

- 20 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que determinados compuestos halosustituídos, así como sus *N*-óxidos y sales, presentan propiedades biológicas y son particularmente adecuados para combatir plagas animales, y por tanto especialmente buenos en el campo agroquímico y en el campo de la salud animal.

- Es objeto de esta invención el uso de los compuestos descritos para combatir plagas animales en agricultura y en la salud animal. Además, son objeto de esta invención también nuevos compuestos que tienen los usos anteriormente descritos así como procedimientos para su preparación.

Los compuestos halosustituídos según la invención se describen por la fórmula general (Ik)



(Ik)

en la que

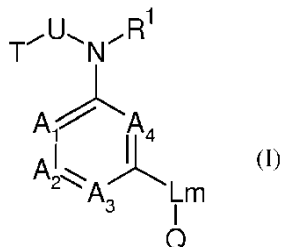
- 30 Z^1 representa 2,4-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-fluorofenilo, C_2F_5 , C_3F_7 , C_4F_9 , $CF(CH_3)_2$, CF_2CF_3 , CF_3 , CF_3CClF , CF_3CH_2O , $CF_3OC_2F_4OCF_2$, CHF_2 , $CHFCl_3$, $OCHF_2$,
- Z^2 representa H, 4-fluoro-fenilo, Cl, F, Br, I, CF_3 , CH_3 , etilo, prop-2-enilo, vinilo, prop-2-enilo
- Z^3 representa H, metilo, etilo, 1-metiletilo, $C(CH_3)_3$, CH_2OCH_3 , $CF(CH_3)_2$,
- R^1 representa H, metilo, etilo, 1-metiletilo, CH_2OCH_3 ,
- 35 A^1 representa C-H, CCH_3 , C-Cl, C-F, N,
- A^2 representa C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C- OCH_3 , $CCONHcPr$, C-ciano, N,
- A^3 representa un enlace con Q, C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-I, C- NO_2 , C- CH_3 , C- OCH_3 , $COCHF_2$, C- SCH_3 , C- SO_2CH_3 , N,
- A^4 representa C-H, C-F, C-Cl, N,

Lm representa C(O)O, C(O)OCH₂C(O), C(O)OCH₂C(O)NH, C(O)OCH₂C(O)NHC(O), C(O)OCH₂C(O)NMe, CO, CON(CH₂CH₃), CON(CH₃), CON(ciclopropilo), CONCH₃, CONH, y

Q representa uno de los restos H, metilo, etilo, NH₂, 3-cloro-prop-2-enilo, (1R,2R)-2-metilciclopropilo, (1R,2S)-2-metilciclopropilo, (1S,2R)-2-fluorociclopropilo, (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, (2S)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ilo, (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, (2Z)-3-clorobut-2-en-1-ilo, [4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metilo, 1-(1-clorociclopropil)etilo, 1-(2-fluorofenil)etilo, 1-(3-fluorofenil)etilo, 1-(piridin-3-il)etilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropentan-2-ilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, 1,1-dimetiletilo, 1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilmetilo, 1-CH₃-2-(etilsulfanil)etilo, 1-cianetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-fluoropropan-2-ilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 1-feniletilo, 1-piridin-2-iletilo, 1-trifluorometiletilo, 2-(2,2,2-trifluoretoxi)etilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etilo, 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-il 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]etilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2-dimetil-3-fluoropropilo, 2,2-dimetilciclopropil-metilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorfenilmetilo, 2,6-difluorfenilmetilo, 2-clorobencilo, 2-cian-1-metoxipropan-2-ilo, 2-cianoetilo, 2-cianopropan-2-ilo, 2-etoxietilo, 2-etilciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2-fluorofenilmetilo, 2-hidroxiopropilo, 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-ilo, 2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-ilo, 2-metilbencilo, 2-metilbutilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilprop-2-enilo, 2-metilpropilo, 2-fenilciclopropilo, 2-trifluorometilfeniletilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo, 3,3-dicloroprop-2-en-1-ilo, 3,4-difluorobencilo, 3-cloro-prop-2-enilo, 3-fluorofenilmetilo, 3-metilbencilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4-clorobencilo, 4-clorofeniletilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-trifluorometilciclohexilo, 5-fluoropiridin-2-ilmetilo, bencilo, but-3-in-2-ilo, CH(CH₃)CF₃, -CH₂-[enlace con A³], cis-2-fluorociclopropilo, cianometilo, ciclobutilo, ciclopent-3-en-1-ilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino, diciticlopropilmetilo, hidroximetilo, isoxazol-3-ilmetilo, metoxi, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metilsulfonilo, N,N-dietilamino, N,N-dimetilamino, N-alilamino, N-etilamino, oxetan-3-ilo, prop-2-enilo, prop-2-inilo, propilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, trans-2-fluorociclopropilo, trans-4-hidroxiciclohexilo, y

U representa C(=O).

Se describen en este caso además compuestos halosustituídos de fórmula (I)



en los que

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cianoalquilo C₁-C₂, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos,

el agrupamiento químico

A₁ representa CR² o nitrógeno,

A₂ representa CR³ o nitrógeno,

A₃ representa CR⁴ o nitrógeno, y

A₄ representa CR⁵ o nitrógeno,

en la que, sin embargo, no más de tres de los agrupamientos químicos A₁ a A₄ representan simultáneamente nitrógeno;

R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, N,N-dialquil C₂-C₆-amino, N-alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, N-cicloalquil C₂-C₇-aminocarbonilo o alcoxi C₂-C₄-carbonilo eventualmente sustituidos;

cuando ninguno de los agrupamientos A₂ y A₃ representa nitrógeno, R³ y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2

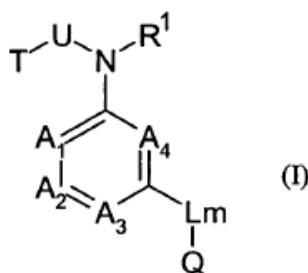
átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o

cuando ninguno de los agrupamientos A_1 y A_2 representa nitrógeno, R^2 y R^3 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;

- 5 U representa un agrupamiento C(=W), SO o SO₂,
en el que
- W representa oxígeno o azufre;
- L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos -NHC(=W)-, -NR⁶C(=W)-, -CH₂NHC(=W)-, -CH₂NR⁶C(=W)-, -C(=W)NH-, -C(=W)NR⁶, -C(=W)NHCH₂-, -C(=W)NR⁶CH₂-, -CH=N-OCH₂C(=W)NH-, -CH=N-OCH₂C(=W)NR⁶-, -CH₂NHC(=W)NH-, -CH₂NHC(=W)NR⁶-, -NH(C=W)NH-, -NH(=W)NR⁶-, -NR⁶C(=W)NH-, NR⁶(=W)NR⁶-, -C(=W)-, -C(=W)O-, -C(=W)OCH₂C(=W)-, -C(=W)OCH₂C(=W)NR⁶-, -C(=W)OCH₂C(=W)NHC(=W)NH-, -C(=W)OCH₂C(=W)NH-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -Si-, -O-, -S(O)_p- y -CH₂-S(O)_p-, -SO(=N-CN)- y -S(=N-CN)-, -C(=W)NHSO₂-, en los que
- 10 p puede adoptar los valores 0, 1 o 2;
- 15 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;
- m puede adoptar los valores 0 o 1;
- 20 Q representa hidrógeno o un agrupamiento alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₂, heterocicloalquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₄, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alquil C₁-C₆-aldehído, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, haloalquilo C₁-C₆ eventualmente sustituidos, formilo, hidroxilo, halógeno, ciano, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ o representa un agrupamiento OR⁷, NR⁶R⁸;
- R⁷ se selecciona de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos;
- 25 R⁸ se selecciona de hidrógeno o agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R⁹;
- R⁹ se selecciona de hidrógeno o agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁰;
- 30 R¹⁰ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂;
- T representa un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado eventualmente sustituido varias veces con Z, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido varias veces con Z;
- 35 Z representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, N,N-dialquil C₁-C₆-amino, -CN, -NO₂, -C(=W)NR¹¹R⁵, -C(=W)OR¹², -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -S(O)_pR¹⁵, -S(O)(=NR¹⁶)R¹⁷ eventualmente sustituidos y fenilo y piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;
- 40 R¹¹ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;
- R¹² se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R⁶;
- 45 R¹³ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
- R¹⁴ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- 50 R¹⁵ se selecciona de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo, haloalquilo C₁-C₄ eventualmente sustituidos con R²⁰;

- R¹⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
- R¹⁷ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R²⁰;
- 5 R¹⁸ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo;
- 10 R¹⁹ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂ eventualmente sustituidos con R²¹, así como fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²⁰;
- R²⁰ se selecciona de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, o fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²²;
- 15 R²¹ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂ o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo eventualmente sustituidos, en los que,
- 20 R²² se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, -CH=N-O-CH₃, -C(CH₃)=N-O-CH₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₃, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo; o
- 25 L, Q y R⁴ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

Además se describen compuestos de fórmula (I)



- 30 en los que
- R¹ representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cianoalquilo C₁-C₂, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos;
- 35 A₁ representa CR² o nitrógeno,
 A₂ representa CR³ o nitrógeno,
 A₃ representa CR⁴ o nitrógeno, y
 A₄ representa CR⁵ o nitrógeno,
- en la que, sin embargo, como máximo tres de los agrupamientos químicos A₁ a A₄ representan simultáneamente nitrógeno, y en la que
- 40 R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-

C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, *N*-alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, *N*-cicloalquil C₂-C₇-aminocarbonilo o alcoxi C₂-C₄-carbonilo,

cuando ningún agrupamiento A₂ y A₃ representa nitrógeno, R³ y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o

cuando ninguno de los agrupamientos A₁ y A₂ representa nitrógeno, R² y R³ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;

U representa un agrupamiento C(=W), SO o SO₂; W representa oxígeno o azufre;

L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos -NHC(=W)-, -NR⁶C(=W)-, -CH₂NHC(=W)-, -CH₂NR⁶C(=W)-, -C(=W)NH-, -C(=W)NR⁶-, -C(=W)NHCH₂-, -C(=W)NR⁶CH₂-, -CH₂NHC(=W)NH-, -CH₂NHC(=W)NR⁶-, -NH(C(=W)NH)-, -NH(=W)NR⁶-, -NR⁶(C(=W)NH)-, -NR⁶(=W)NR⁶-, -C(=W)-, -C(=W)O-, -C(=W)OCH₂C(=W)-, -C(=W)OCH₂C(=W)NR⁶-, -C(=W)OCH₂C(=W)NHC(=W)NH-, -C(=W)OCH₂C(=W)NH-, -CH₂-, -C(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -Si-, -O-, -S(O)_p- y -CH₂-S(O)_p-, -SO(=N-CN)- y -S(=N-CN)-, -C(=W)NHSO₂-;

p puede adoptar los valores 0, 1 o 2;

R⁶ representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;

m puede adoptar los valores 0 o 1;

Q representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₂, heterocicloalquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₄, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquilo C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alquil C₁-C₆-aldehído, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, haloalquenilo C₁-C₆ eventualmente sustituidos, formilo, hidroxilo, ciano, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ o un agrupamiento OR⁷, NR⁶R⁸;

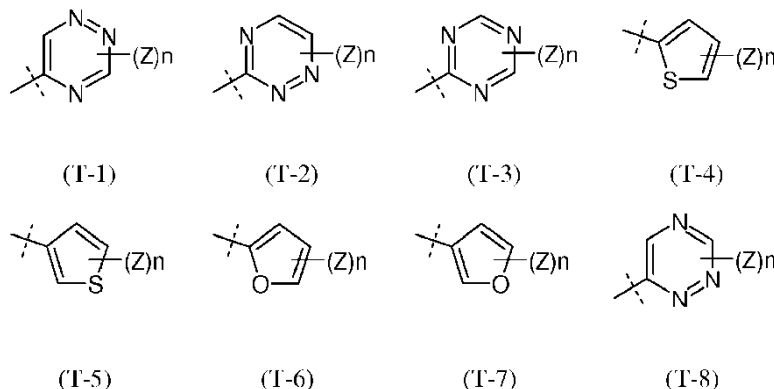
R⁷ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo;

R⁸ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R⁹;

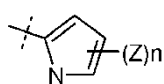
R⁹ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂;

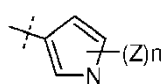
el agrupamiento químico T representa uno de los restos presentados a continuación (T-1) a (T-90), que pueden estar eventualmente sustituidos varias veces con Z:



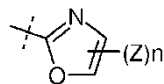
ES 2 616 230 T3



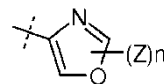
(T-9)



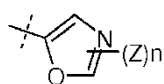
(T-10)



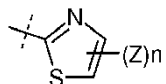
(T-11)



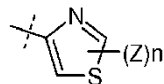
(T-12)



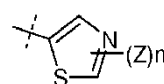
(T-13)



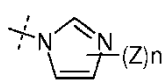
(T-14)



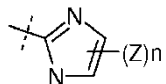
(T-15)



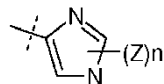
(T-16)



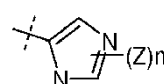
(T-17)



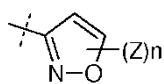
(T-18)



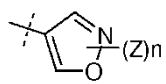
(T-19)



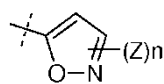
(T-20)



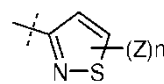
(T-21)



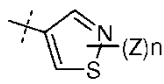
(T-22)



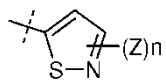
(T-23)



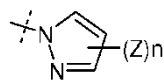
(T-24)



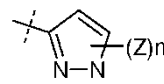
(T-25)



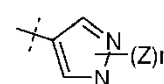
(T-26)



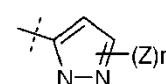
(T-27)



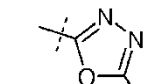
(T-28)



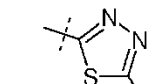
(T-29)



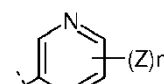
(T-30)



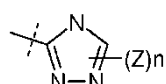
(T-31)



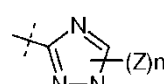
(T-32)



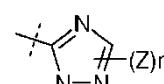
(T-33)



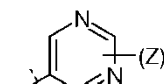
(T-34)



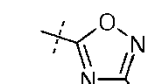
(T-35)



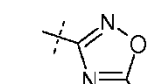
(T-36)



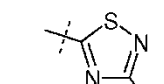
(T-37)



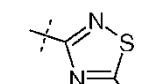
(T-38)



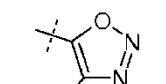
(T-39)



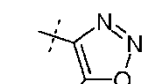
(T-40)



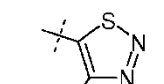
(T-41)



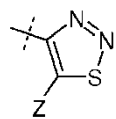
(T-42)



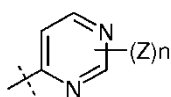
(T-43)



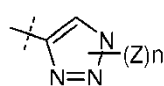
(T-44)



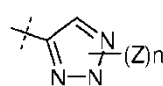
(T-45)



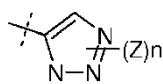
(T-46)



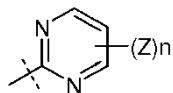
(T-47)



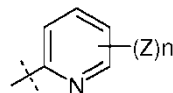
(T-48)



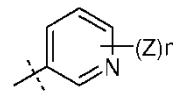
(T-49)



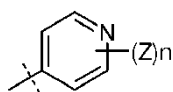
(T-50)



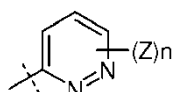
(T-51)



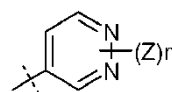
(T-52)



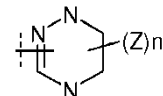
(T-53)



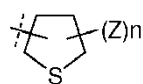
(T-54)



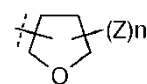
(T-55)



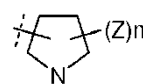
(T-56)



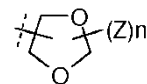
(T-57)



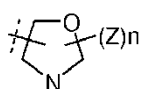
(T-58)



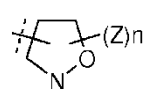
(T-59)



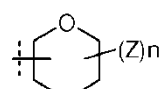
(T-60)



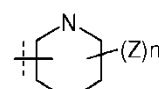
(T-61)



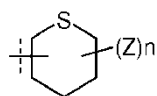
(T-62)



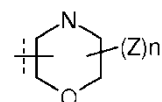
(T-63)



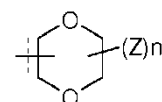
(T-64)



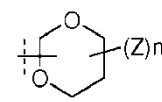
(T-65)



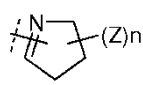
(T-66)



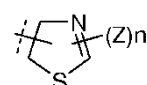
(T-67)



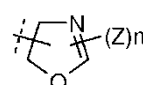
(T-68)



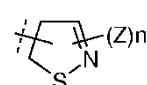
(T-69)



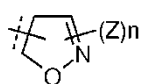
(T-70)



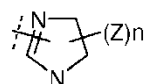
(T-71)



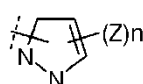
(T-72)



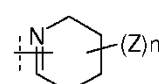
(T-73)



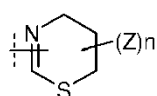
(T-74)



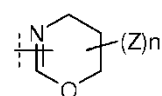
(T-75)



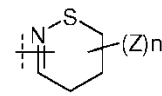
(T-76)



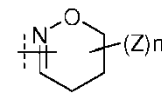
(T-77)



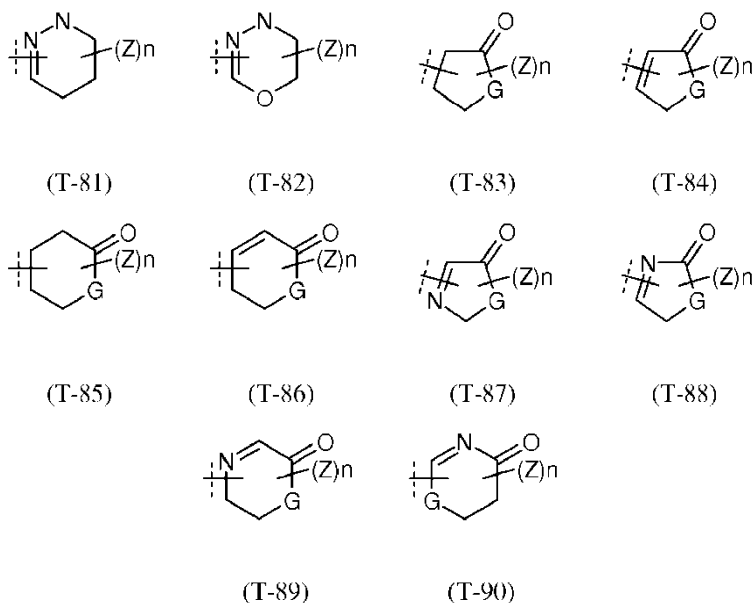
(T-78)



(T-79)



(T-80)



en los que

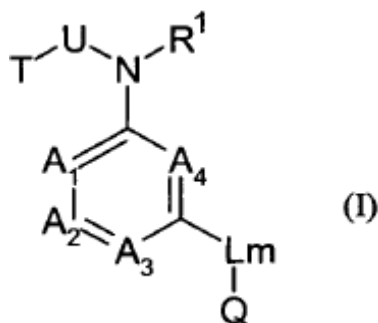
- 5 G representa oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido con Z,
n puede adoptar valores de 0 a 4,
- Z representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, -CN, -NO₂, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -S(O)_pR¹⁵, -S(O)(=NR¹⁶)R¹⁷ eventualmente sustituidos o fenilo o piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;
- 10 R¹³ se selecciona de hidrógeno o de uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;
- 15 R¹⁴ se selecciona de hidrógeno o de uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- R¹⁵ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo, haloalquilo C₁-C₄ eventualmente sustituidos con R²⁰;
- 20 R¹⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
- R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R²⁰;
- 25 R¹⁸ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo;
- R¹⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂ eventualmente sustituidos con R²¹ y fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- 30 R²⁰ se selecciona de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo o fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²²;
- 35 R²¹ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂ o alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo eventualmente sustituidos;

R²² se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo;

5 además,

L, Q y R⁴ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

Además se describen compuestos de fórmula (I)

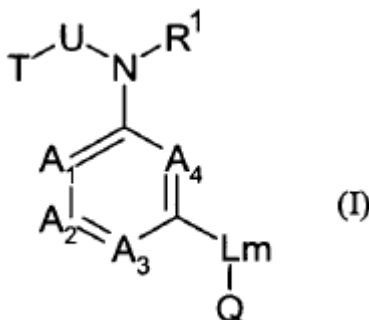


- 10 en la que
- R¹ representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cianoalquilo C₁-C₂, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos;
- 15 A₁ representa CR² o nitrógeno,
 A₂ representa CR³ o nitrógeno,
 A₃ representa CR⁴ o nitrógeno y
 A₄ representa CR⁵ o nitrógeno, en la que sin embargo como máximo tres de los agrupamientos químicos A₁ a A₄ representan simultáneamente nitrógeno, y en la que
- 20 R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, *N*-alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, *N*-cicloalquil C₂-C₇-aminocarbonilo eventualmente sustituidos,
- 25 cuando ninguno de los agrupamientos A₂ y A₃ representa nitrógeno, R³ y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o cuando ninguno de los agrupamientos A₁ y A₂ representa nitrógeno, R² y R³ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;
- 30 U representa C(=W), SO o SO₂;
 W representa oxígeno o azufre;
- L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos -CH₂NHC(=W)-, -CH₂NR⁶C(=W)-, -C(=W)NH-, -C(=W)NR⁶-, -NH(C=W)NH-, -NH(C=W)NR⁶-, -NR⁶(C=W)NH-, -NR⁶(=W)NR⁶-, -C(=W), -C(=W)O-, -C(=W)OCH₂C(=W), -C(=W)OCH₂C(=W)NR⁶-, -C(=W)OCH₂C(=W)NHC(=W)NH-, -C(=W)OCH₂C(=W)NH-, -O-, -S(O)_p- y -CH₂-S(O)_p-, -SO(=N-CN)- y -S(=N-CN)-, -C(=W)NHSO₂-, en los que
- 35 p puede adoptar los valores 0, 1 o 2 y
 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃, alquil C₂-C₇-carbonilo, alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
 m puede adoptar los valores 0 o 1;

- Q representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₂, heterocicloalquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₄, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alquil C₁-C₆-aldehído, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, haloalquilo C₁-C₆, ciano, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos o un agrupamiento NR⁶R³, en el que
- 5 R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo;
- T representa uno de los heterociclos eventualmente sustituidos una o varias veces con Z (T-5), (T-7), (T-9), (T-10), (T-12), (T-13), (T-15), (T-16), (T-19), (T-20), (T-23), (T-26), (T-28), (T-29), (T-34), (T-35), (T-36), (T-30), (T-33), (T-37), (T-46), (T-51), (T-52), (T-53), en los que
- 10 n puede adoptar valores de 0 a 4 y
- Z representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro o agrupamientos alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-sulfino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, N,N-dialquil C₁-C₄-alquilamino eventualmente sustituidos y fenilo y piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;
- 15 R¹⁸ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfino, haloalquil C₁-C₄-sulfino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-amino, N,N-dialquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y N,N-dialquil C₁-C₄-aminocarbonilo.
- 20 además,

L, Q y R⁴ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

Además se describen compuestos de fórmula (I)



- 25 en los que
- R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilino, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, alilo, propagilo, isopropilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, cianometilo, 2-cianoetilo;
- 30 A₁ representa CR² o nitrógeno,
- A₂ representa CR³ o nitrógeno,
- A₃ representa CR⁴ o nitrógeno, y
- 35 A₄ representa CR⁵ o nitrógeno, en la que sin embargo como máximo tres de los agrupamientos químicos A₁ a A₄ representan simultáneamente nitrógeno, y en la que
- R² y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, flúor y cloro y
- R³ y R⁴ representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, clorodifluorometoxilo, diclorofluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-cloro-2,2-difluoroetoxilo, pentafluoroetoxilo, metilsulfonilo, metilsulfino, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfino y N-ciclopropilaminocarbonilo; en la que
- 40

ES 2 616 230 T3

- U representa C(=W), SO₂,
- W representa oxígeno,
- L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos -C(=O)NH-, -C(=O)NR⁶-, -C(=O)O-, -C(=O)OCH₂C(=O)-, -C(=O)OCH₂C(=O)NR⁶-, -C(=O)OCH₂C(=O)NHC(=O)NH-, -C(=O)OCH₂C(=O)NH-, -C(=W)NHSO₂-, en los que
- 5 R⁶ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, cianometilo, 2-cianoetilo;
- 10 m adopta el valor 1;
- Q representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, hidroximetilo, 2-hidroxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-trifluorometiletilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2-dimetil-3-fluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropiletilo, bis(ciclopropil)metilo, 2,2-dimetilciclopropil-metilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-dichlorociclopropilo, trans-2-clorociclopropilo, cis-2-clorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, trans-2-fluorociclopropilo, cis-2-fluorociclopropilo, trans-4-hidroxiciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, prop-2-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, 3-cloro-prop-2-enil" 3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo, oxetan-3-ilo, isoxazol-3-ilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilmetilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilo, bencilo, 2,6-difluorfenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 2,5-difluorfenilmetilo, 1-feniletilo, 4-clorofeniletilo, 2-trifluorometilfeniletilo, 1-piridin-2-iletilo, piridin-2-ilmetilo, 5-fluoropiridin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, metoxi, 2-etoxietilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 1-metil-2-(etilsulfanil)etilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, NH₂, *N*-etilamino, *N*-alilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino; o
- 15 20 25 30 35
- Q representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, hidroximetilo, 2-hidroxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-trifluorometiletilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2-dimetil-3-fluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropiletilo, bis(ciclopropil)metilo, 2,2-dimetilciclopropil-metilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-dichlorociclopropilo, trans-2-clorociclopropilo, cis-2-clorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, trans-2-fluorociclopropilo, cis-2-fluorociclopropilo, trans-4-hidroxiciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, prop-2-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, 3-cloro-prop-2-enil" 3,3-dicloro-prop-2-enilo, 3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo, oxetan-3-ilo, isoxazol-3-ilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilmetilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilo, bencilo, 2,6-difluorfenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 2,5-difluorfenilmetilo, 1-feniletilo, 4-clorofeniletilo, 2-trifluorometilfeniletilo, 1-piridin-2-iletilo, piridin-2-ilmetilo, 5-fluoropiridin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, metoxi, 2-etoxietilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 1-metil-2-(etilsulfanil)etilo, 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-ilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, NH₂, *N*-etilamino, *N*-alilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino;
- T representa uno de los heterociclos eventualmente sustituidos varias veces con Z (T- 12), (T-13), (T-15), (T-16), (T-19), (T-20), (T-23), (T-26), (T-30), (T-33), (T-37), (T-46), (T-51), (T- 52), (T-53), en los que
- n puede adoptar valores de 0 a 3 y
- 40 Z representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, difluorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroetil pentafluoro-*terc*-butilo, heptafluoro-n-propilo, heptafluoro-isopropilo, nonafluoro-n-butilo, trifluorometoxi-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi-difluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfino, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-trifluorometiletoxi, 3,3,3,2,2-pentafluoropropoxi, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoro-1-metil-ciclopropilo; o
- 45 50 55
- Z representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, difluorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroetil pentafluoro-*terc*-butilo, heptafluoro-n-propilo, heptafluoro-isopropilo, nonafluoro-n-butilo, trifluorometoxi-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi-difluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfino, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-trifluorometiletoxi, 3,3,3,2,2-pentafluoropropoxi, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,2,2-

“Halocicloalquilo” representa halocicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono como, entre otros, 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 1-fluorociclobutilo. Son además preferidos halocicloalquilos de 3, 5 o 7 átomos de carbono. Los halocicloalquilos según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

5 “Haloalquilo”, “haloalqueno” o “haloalquino” representan alquilos, alquenos o alquinos sustituidos con halógeno preferiblemente con 1 a 9 átomos de halógeno iguales o distintos como, por ejemplo, monohaloalquilo como $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CHClCH_3 , CHFCH_3 , CH_2Cl , CH_2F ; perhaloalquilo como CCl_3 o CF_3 o CF_2CF_3 ; polihaloalquilo como CHF_2 , CH_2F , CH_2CHFCl , CHCl_2 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, CH_2CF_3 . Lo correspondiente es válido para haloalqueno y otros restos sustituidos con halógeno. Haloalcoxilo es, por ejemplo, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , OCF_2CF_3 , OCH_2CF_3 y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

10 Son ejemplos adicionales de haloalquilos triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, pentafluoroetilo y pentafluoro-*terc*-butilo. Se prefieren haloalquilos de 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 9, preferiblemente 1 a 5, átomos de halógeno iguales o distintos que se seleccionan de flúor, cloro o bromo. Se prefieren especialmente haloalquilos de 1 o 2 átomos de carbono y 1 a 5 átomos de halógeno iguales o distintos que se seleccionan de flúor o cloro como, entre otros, difluorometilo, trifluorometilo o 2,2-difluoroetilo.

15 “Hidroalquilo” representa alcohol de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, *sec*-butanol y *terc*-butanol. Son además preferidos grupos hidroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos hidroalquilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

20 “Alcoxilo” representa O-alquilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. Son además preferidos grupos alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

25 “Haloalcoxilo” representa O-alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido con halógeno, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, entre otros, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetoxilo. Son además preferidos grupos haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los grupos haloalcoxilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

30 “Alquiltio” representa S-alquilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio y *terc*-butiltio. Son además preferidos grupos alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquiltio según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

35 Son ejemplos de haloalquiltioalquilos, es decir, grupos alquiltio sustituidos con halógeno, entre otros, difluorometiltio, trifluorometiltio, triclorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio o 2-cloro-1,1,2-trifluoroetiltio.

40 “Alquilsulfinilo” representa alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, n-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo y *terc*-butilsulfinilo. Son además preferidos grupos alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilsulfinilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Son ejemplos de grupos haloalquilsulfinilos, es decir, grupos alquilsulfinilo sustituidos con halógeno, entre otros, difluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, triclorometilsulfinilo, clorodifluorometilsulfinilo, 1-fluoroetilsulfinilo, 2-fluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfinilo.

45 “Alquilsulfonilo” representa alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Son además preferidos grupos alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilsulfonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

50 Son ejemplos de grupos haloalquilsulfonilos, es decir, grupos alquilsulfonilo sustituidos con halógeno, entre otros, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, triclorometilsulfonilo, clorodifluorometilsulfonilo, 1-fluoroetilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfonilo.

55 “Alquilcarbonilo” representa alquil-C(=O) de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 2 a 7 átomos de carbono como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo y *terc*-butilcarbonilo. Son además preferidos alquilcarbonilos de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilcarbonilos según la invención pueden

estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

“Cicloalquilcarbonilo” representa cicloalquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono en la parte cicloalquilo como, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilcarbonilo y adamantilcarbonilo. Son además preferidos cicloalquilcarbonilos de 3, 5 o 7 átomos de carbono en la parte cicloalquilo. Los grupos cicloalquilcarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

“Alcoxycarbonilo”, en posición aislada o como elemento de un grupo químico, representa alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxilo como, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo. Los grupos alcoxycarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

“Alquilaminocarbonilo” representa alquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo como, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo y *terc*-butilaminocarbonilo. Los grupos alquilaminocarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

“N,N-Dialquilaminocarbonilo” representa N,N-dialquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo como, por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-diethylaminocarbonilo, N,N-di(n-propilamino)carbonilo, N,N-di(isopropilamino)carbonilo y N,N-di(sec-butilamino)carbonilo. Los grupos N,N-dialquilaminocarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

“Ariilo” representa un sistema aromático mono-, bi- o policíclico, preferiblemente de 6 a 14, particularmente 6 a 10, átomos de carbono de anillo como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo, preferiblemente fenilo. Además, ariilo representa también sistemas policíclicos como tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, en los que los puntos de unión están en el sistema aromático. Los grupos ariilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos

Representan ejemplos de ariilos sustituidos los arilalquilos que pueden estar sustituidos igualmente con uno o varios restos iguales o distintos en la parte alquilo y/o ariilo. Son ejemplos de dichos arilalquilos, entre otros, bencilo y 1-feniletilo.

“Heterociclo”, “anillo heterocíclico” o “sistema de anillo heterocíclico” representa un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo, en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo, preferiblemente por un heteroátomo del grupo de N, O, S, P, B, Si, Se y que es saturado, insaturado o heteroaromático y a este respecto no está sustituido o puede estar sustituido con un sustituyente Z, en el que el sitio de unión está localizado en un átomo de anillo. Si no se define otra cosa, el anillo heterocíclico contiene preferiblemente de 3 a 9 átomos de anillo, particularmente de 3 a 6 átomos de anillo, y uno o varios, preferiblemente 1 a 4, particularmente 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo heterocíclico, preferiblemente del grupo de N, O y S, en el que sin embargo no deben estar directamente adyacentes dos átomos de oxígeno. Los anillos heterocíclicos contienen comúnmente no más de 4 átomos de nitrógeno y/o no más de 2 átomos de oxígeno y/o no más de 2 átomos de azufre. Si el resto heterocíclico o el anillo heterocíclico están eventualmente sustituidos, pueden asociarse con otros anillos carbocíclicos o heterocíclicos. En el caso de heterocíclico eventualmente sustituido, se comprenden según la invención también sistemas policíclicos como, por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo o 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo. En el caso de heterocíclico eventualmente sustituido, se comprenden según la invención también sistemas espirocíclicos como, por ejemplo, 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexilo.

Son grupos heterocíclicos según la invención, por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, dioxolanilo, dioxolilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, oxetanilo, oxiranilo, azetidino, aziridinilo, oxazetidino, oxaziridinilo, oxazepanilo, oxazinanilo, azepanilo, oxopirrolidinilo, dioxopirrolidinilo, oxomorfolinilo, oxopiperazinilo y oxepanilo.

Tienen una importancia especial los heteroarilos, o sea sistemas heteroaromáticos. Según la invención, la expresión heteroarilo representa compuestos heteroaromáticos, es decir, compuestos heterocíclicos aromáticos totalmente insaturados que entran dentro de la definición anterior de heterociclos. Preferiblemente, representan anillos de 5 a 7 miembros con 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo anteriormente citado. Son heteroarilos según la invención, por ejemplo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilo, azepinilo, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-oxazinilo, oxepinilo, tiepinilo, 1,2,4-triazolonilo y 1,2,4-diazepinilo. Los grupos heteroarilo según la invención pueden estar sustituidos además con uno o varios restos iguales o distintos.

Los grupos sustituidos, como un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, fenilo, bencilo, heterociclilo y heteroarilo sustituido, significan, por ejemplo, un resto sustituido derivado de un núcleo no sustituido, en el que los sustituyentes, por ejemplo uno o varios, preferiblemente 1, 2 o 3 restos del grupo de halógeno, alcoxilo, alquiltio, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo o uno de los grupos equivalentes a carboxilo, ciano, isociano, azido, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, carbamoilo, mono- y *N,N*-dialquilaminocarbonilo, amino sustituido como acilamino, mono- y *N,N*-dialquilamino, trialquilsililo y cicloalquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido, heterociclilo eventualmente sustituido, en los que cada uno de los grupos cíclicos citados por último pueden estar unidos también por heteroátomos o grupos funcionales divalentes como en los restos alquilo citados, y alquilsulfonilo, en el que están comprendidos ambos enantiómeros del grupo alquilsulfonilo, alquifosfinilo, alquifosfonilo y, en el caso de restos cíclicos (= "núcleo cíclico"), también alquilo, haloalquilo, alquiltioalquilo, alcoxialquilo, mono- y *N,N*-dialquilaminoalquilo y hidroxialquilo eventualmente sustituidos.

En el término "grupos sustituidos" como alquilo sustituido, etc., están incluidos como sustituyentes, además de los restos que contienen hidrocarburos saturados citados, los correspondientes restos alifáticos y aromáticos insaturados como alquenilo, alquinilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, alqueniltio, alquiniltio, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, mono- y *N,N*-dialquilenaminocarbonilo, mono- y dialquinilaminocarbonilo, mono- y *N,N*-dialquenilamino, mono- y *N,N*-dialquinilamino, trialquenilsililo y trialquinilsililo eventualmente sustituidos, cicloalquenilo eventualmente sustituido, cicloalquinilo eventualmente sustituido, fenilo, fenoxilo, etc. En el caso de restos cíclicos sustituidos con fracciones alifáticas en el anillo, se comprenden también sistemas cíclicos con dichos sustituyentes que están unidos con un doble enlace al anillo, por ejemplo, con un grupo alquilideno como metilideno o etilideno o un grupo oxo, grupo imino así como grupo imino sustituido.

Cuando dos o más restos forman uno o más anillos, estos pueden ser carbocíclicos, heterocíclicos, saturados, parcialmente saturados, insaturados y por ejemplo también aromáticos y sustituidos adicionalmente.

Los sustituyentes citados como ejemplos ("primer nivel de sustituyentes") pueden estar eventualmente sustituidos adicionalmente, a condición de que contengan fracciones que contienen hidrocarburos ("segundo nivel de sustituyentes"), por ejemplo, con uno de los sustituyentes como se define para el primer nivel de sustituyentes. Son posibles los correspondientes niveles de sustituyentes adicionales.

Preferiblemente, el término "resto sustituido" comprende solo uno o dos niveles de sustituyentes.

Son sustituyentes preferidos para los niveles de sustituyentes, por ejemplo,

amino, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, isociano, mercapto, isotiocianato, carboxilo, carbonamida, SF₅, aminosulfonilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, *N*-monoalquilamino, *N,N*-dialquilamino, *N*-alcanoilamino, alcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalcoxilo, cicloalqueniloxilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alcanoilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, arilcarbonilo, alquiltio, cicloalquiltio, alqueniltio, cicloalqueniltio, alquiniltio, alquilsulfenilo y alquilsulfonilo, en el que están comprendidos ambos enantiómeros del grupo alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, *N*-monoalquilaminosulfonilo, *N,N*-dialquilaminosulfonilo, alquifosfinilo, alquifosfonilo, en los que para alquifosfinilo o alquifosfonilo están comprendidos ambos enantiómeros, *N*-alquilaminocarbonilo, *N,N*-dialquilaminocarbonilo, *N*-alcanoilaminocarbonilo, *N*-alcanoil-*N*-alquilaminocarbonilo, arilo, ariloxilo, bencilo, benciloxilo, benciltio, ariltio, arilamino, bencilamino, heterociclilo y trialquilsililo.

Son preferiblemente sustituyentes que constituyen varios niveles de sustituyentes alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltioalcoxilo, alcoxialcoxilo, fenetilo, benciloxilo, haloalquilo, halocicloalquilo, haloalcoxilo, haloalquiltio, haloalquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalcanoilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, haloalcoxialcoxilo, haloalcoxialquiltio, haloalcoxialcanoilo, haloalcoxialquilo.

En los restos con átomos de C, se prefieren aquellos de 1 a 6 átomos de C, preferiblemente 1 a 4 átomos de C, particularmente 1 o 2 átomos de C. Se prefieren generalmente sustituyentes del grupo de halógeno, por ejemplo flúor y cloro, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo o etilo, haloalquilo C₁-C₄, preferiblemente trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄, preferiblemente metoxilo o etoxilo, haloalcoxilo C₁-C₄, nitro y ciano. Se prefieren especialmente a este respecto los sustituyentes metilo, metoxilo, flúor y cloro.

Amino sustituido, como amino mono- o disustituido, significa un resto del grupo de los restos amino sustituidos que está *N*-sustituido por ejemplo con uno o dos restos iguales o distintos del grupo de alquilo, hidroxilo, amino, alcoxilo, acilo y arilo; preferiblemente los grupos *N*-mono- y *N,N*-dialquilamino, (por ejemplo, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-di-*n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino o *N,N*-dibutilamino), *N*-mono- o *N,N*-dialcoxialquilamino (por ejemplo, *N*-metoximetilamino, *N*-metoxietilamino, *N,N*-(dimetoximetil)amino o *N,N*-(dimetoxietil)amino), *N*-mono- y *N,N*-diarilamino como anilinas eventualmente sustituidas, acilamino, *N,N*-diacilamino, *N*-alquil-*N*-arilamino, *N*-alquil-*N*-acilamino, así como *N*-heterociclos saturados; a este respecto, se prefieren restos alquilo de 1 a 4 átomos de C; arilo es preferiblemente a este respecto fenilo o fenilo sustituido; para el acilo, es válida a este respecto la definición citada a continuación, preferiblemente alcanoilo C₁-C₄. Lo correspondiente es válido para hidroxilamino o hidrazino sustituidos.

El término "grupos amino cíclicos" comprende sistemas de anillo heteroaromáticos o alifáticos con uno o varios átomos de nitrógeno. Los heterociclos son saturados o insaturados, están compuestos por uno o varios sistemas de anillo eventualmente condensados e incluyen eventualmente heteroátomos adicionales como, por ejemplo, uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Además, el término comprende también aquellos grupos que presentan un anillo espiro o sistema de anillo puente. El número de átomos que forman el grupo amino cíclico es arbitrario y puede ser, por ejemplo en el caso de un sistema de un anillo, de 3 a 8 átomos de anillo, y en el caso de un sistema de dos anillos de 7 a 11 átomos.

Se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con un átomo de nitrógeno como heteroátomo: 1-azetidino, pirrolidino, 2-pirrolidin-1-ilo, 1-pirrolilo, piperidino, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, homopiperidino; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con dos o más átomos de nitrógeno como heteroátomos: 1-imidazolidinilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, 1-triazolilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1,2-dihidropiperazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, perhidropirimidin-1-ilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con uno o dos átomos de oxígeno y uno a tres átomos de nitrógeno como heteroátomos, por ejemplo, oxazolidin-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, isoxazol-2-ilo, 1,2,3-oxadiazin-2-ilo, morfolino; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con uno a tres átomos de nitrógeno y uno a dos átomos de azufre como heteroátomos: tiazolidin-3-ilo, isotiazolin-2-ilo, tiomorfolino o dioxotiomorfolino; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos cíclicos condensados saturados e insaturados: indol-1-ilo, 1,2-dihidrobencimidazol-1-ilo, perhidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo; se cita como ejemplo de grupos amino cíclicos con grupos espirocíclicos 2-azaespiro[4,5]decan-2-ilo; se cita como ejemplo de grupos amino cíclicos con grupos heterocíclicos puente 2-azabicyclo[2,2,1]heptan-7-ilo.

Amino sustituido incluye también compuestos de amonio cuaternario (sales) con cuatro sustituyentes orgánicos en el átomo de nitrógeno.

El fenilo eventualmente sustituido es preferiblemente fenilo que no está sustituido o está sustituido una o varias veces, preferiblemente hasta tres veces, con restos iguales o distintos del grupo de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, ciano, isociano y nitro, por ejemplo, o-, m- y p-tolilo, dimetilfenilo, 2-, 3- y 4-clorofenilo, 2-, 3- y 4-fluorofenilo, 2-, 3- y 4-trifluorometilfenilo y -triclorometilfenilo, 2,4-, 3,5-, 2,5- y 2,3-diclorofenilo, o-, m- y p-metoxifenilo.

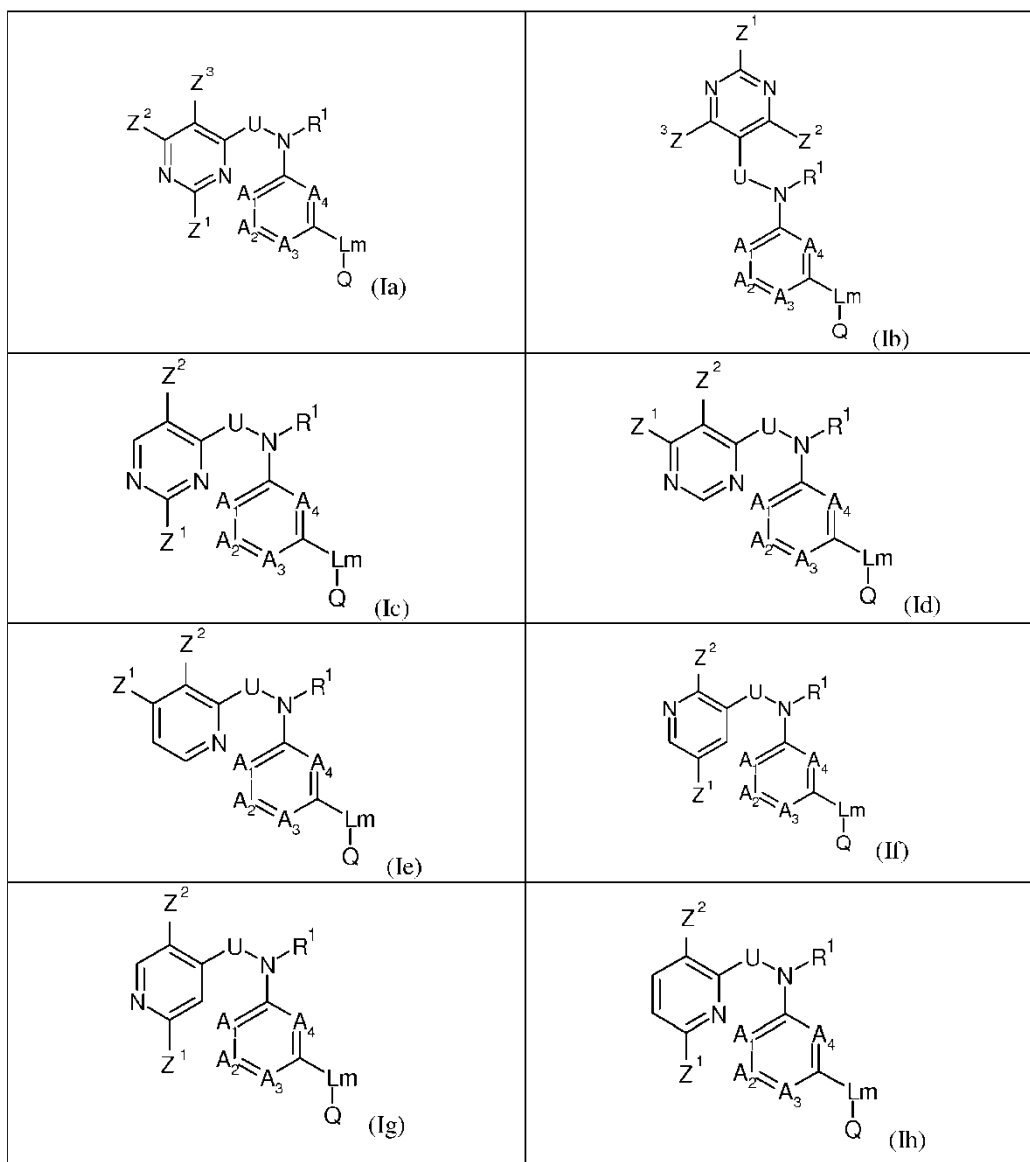
Es cicloalquilo eventualmente sustituido preferiblemente cicloalquilo que no está sustituido o que está sustituido una o varias veces, preferiblemente hasta tres veces, con restos iguales o distintos del grupo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄, particularmente sustituido con uno o dos restos alquilo C₁-C₄.

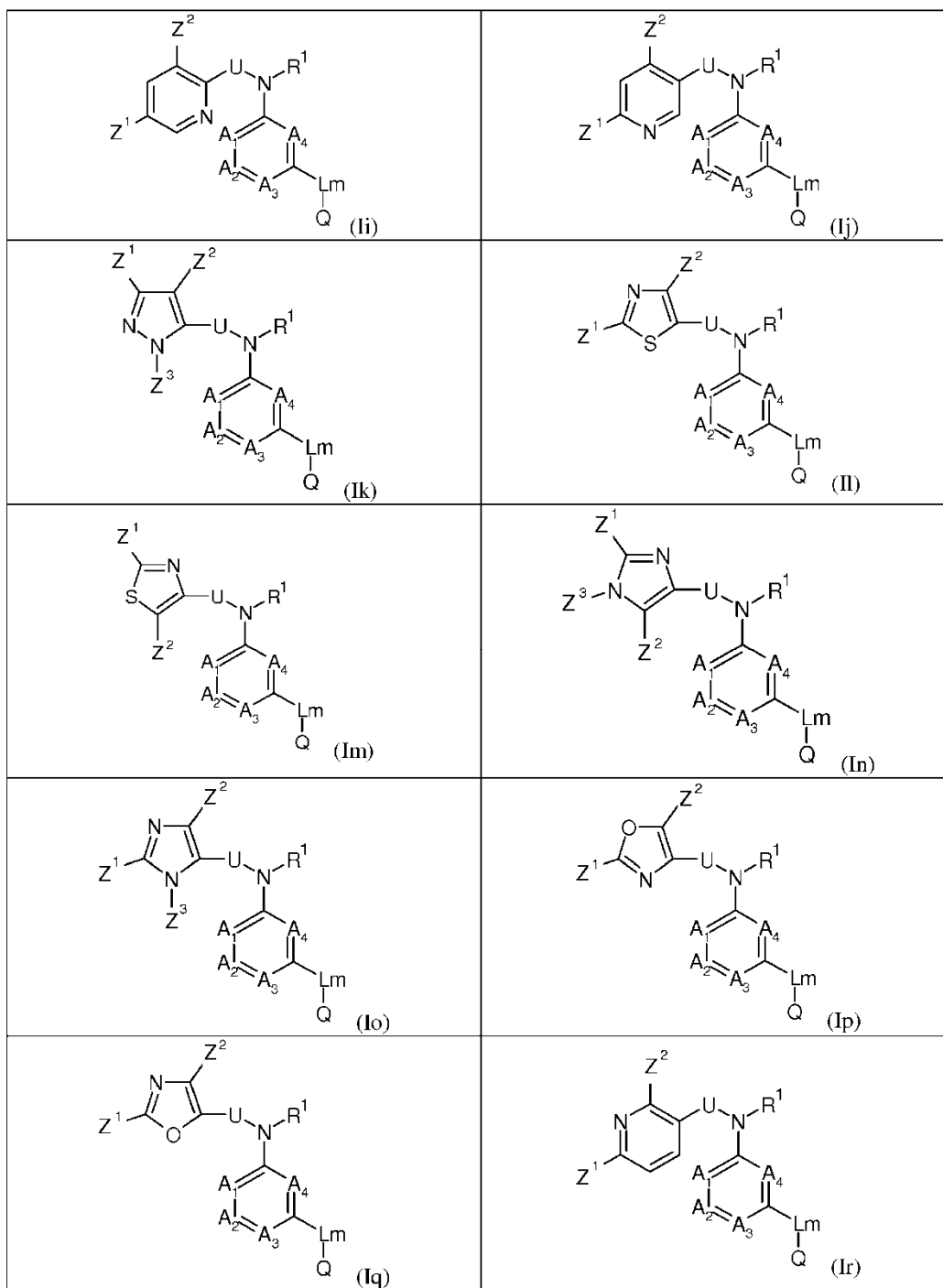
Es heterociclilo eventualmente sustituido preferiblemente heterociclilo que no está sustituido o que está sustituido una o varias veces, preferiblemente hasta tres veces, con restos iguales o distintos del grupo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, nitro y oxo, particularmente una o varias veces con restos del grupo de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y oxo, con muy especial preferencia con uno o dos restos alquilo C₁-C₄.

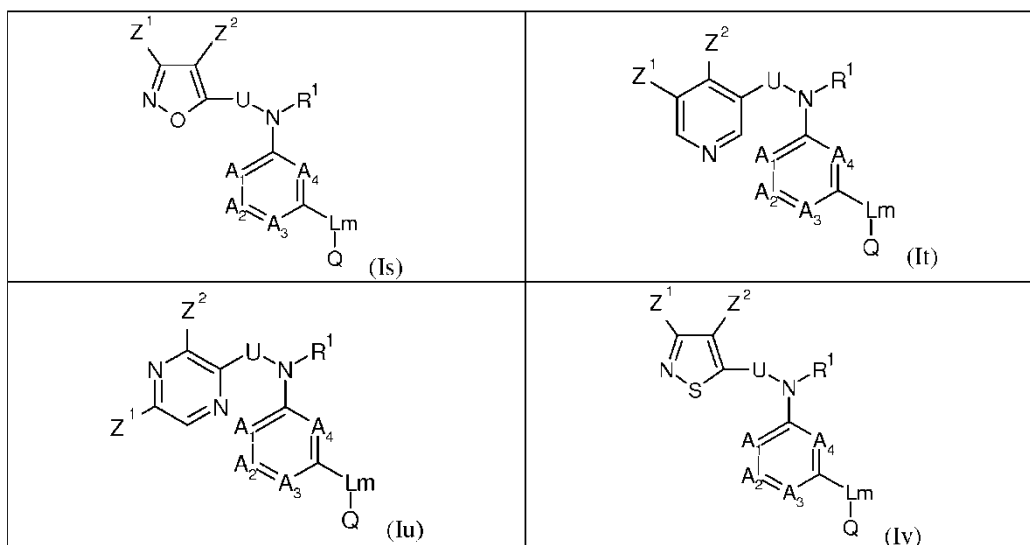
Son ejemplos de heteroarilos sustituidos con alquilo furilmetilo, tienilmetilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilmetilo, azequinilmetilo, pirrolilmetilo, piridilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilmetilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-oxazinilmetilo, oxepinilmetilo, tiepinilmetilo y 1,2,4-diazepinilmetilo.

Las sales de los compuestos según la invención adecuadas según la invención, por ejemplo, sales con bases o sales de adición de ácido, son todas las sales habituales no tóxicas, preferiblemente sales aceptables en agricultura y/o fisiología. Por ejemplo, sales con bases o sales de adición de ácido. Se prefieren sales con bases inorgánicas como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, potasio o cesio), sales de metales alcalinotérros (por ejemplo, sales de calcio o magnesio), sales de amonio o sales con bases orgánicas, particularmente con aminas orgánicas como, por ejemplo, sales de trietilamonio, dicitohexilamonio, *N,N'*-dibenciletildiamonio, piridinio, picolinio o etanolamina, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, dihidrosulfatos, trihidrosulfatos o fosfatos), sales con ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, formiatos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos o 4-toluenosulfonatos). Como es conocido, las *terc*-aminas, como por ejemplo varios de los compuestos según la invención, pueden formar *N*-óxidos que constituyen igualmente sales según la invención.

En las fórmulas generales (Ia) a (Iv) a continuación, los agrupamientos y sustituyentes A₁, A₂, A₃, A₄, U, L, m, Q y R¹ tienen los significados dados anteriormente. Los restos Z¹, Z² y Z³ se describen mediante la definición de resto de Z dada anteriormente.







Los compuestos (Ia) a (Iv) son adecuados para combatir plagas animales en agricultura y en salud animal.

5 Los compuestos según la invención pueden presentarse, dependiendo del tipo de sustituyentes, como isómeros activos geométricos y/u ópticos o las correspondientes mezclas isoméricas con distinta composición. Estos estereoisómeros son, por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, atropoisómeros o isómeros geométricos. La invención comprende por tanto estereoisómeros puros así como cualquier mezcla de estos isómeros.

Los compuestos según la invención pueden presentarse eventualmente en distintas formas polimórficas o como mezcla de distintas formas polimórficas. Tanto los polimorfos puros como las mezclas de polimorfos son objeto de la invención y pueden usarse según la invención.

10 Finalmente, se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmula (I) son bien adecuados por su buena fitocompatibilidad, favorable toxicidad en mamíferos y buen impacto ambiental ante todo para combatir plagas animales, particularmente artrópodos, insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos que aparecen en agricultura, en bosques, en la protección de productos almacenados y materiales, así como en el sector de la higiene o en el campo de la salud animal. Igualmente, los compuestos según la invención pueden usarse en el campo de la salud animal, por ejemplo, para combatir endo- y/o ectoparásitos.

Los compuestos según la invención pueden usarse como agentes para combatir plagas animales, preferiblemente como fitoprotectores. Son activos contra especies normales sensibles y resistentes, así como contra todos o algunos estados de desarrollo.

20 Los compuestos según la invención pueden transferirse a formulaciones conocidas en general. Dichas formulaciones contienen en general de 0,01 a 98% en peso de principio activo, preferiblemente de 0,5 a 90% en peso.

25 Los compuestos según la invención pueden presentarse en sus formulaciones comerciales así como en formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezcla con otros principios activos o sinergistas. Los sinergistas son compuestos mediante los que se aumenta el efecto de los principios activos sin que el sinergista mismo añadido deba ser activo eficaz.

El contenido de principio activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones comerciales puede variar en amplios intervalos. La concentración de principio activo de las formas de aplicación se encuentra de 0,00000001 a 95% en peso de principio activo, preferiblemente de 0,00001 a 1% en peso.

La aplicación se efectúa en una de las formas de aplicación adaptadas de modo habitual.

30 Según la invención, pueden tratarse todas las plantas y partes de planta. Por plantas se entiende, en este sentido, todas las plantas y poblaciones de plantas como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo de aparición natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas protegibles por el derecho de protección de variedades o las variedades de plantas no protegibles. Por partes de planta debe entenderse todas las partes y órganos de la planta aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, indicándose por ejemplo hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos frutales, frutos y semillas, así como raíces, tubérculos y rizomas. Pertenecen a las partes de planta también productos de cosecha, así como material de reproducción vegetativa y generativa, por ejemplo, esquejes, tubérculos, rizomas, acodos, y

semillas.

El tratamiento según la invención de plantas y partes de planta con los principios activos se realiza directamente o mediante acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, atomización, vaporización, nebulización, dispersión, extensión, inyección y en material de reproducción, particularmente en semillas, además mediante envolturas de una o varias capas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferida, se tratan especies de plantas y variedades de plantas de origen silvestre u obtenidas mediante procedimientos de cultivo biológico convencional, como cruzamiento o fusión de protoplastos, así como sus partes. En una forma de realización preferida adicional, se tratan plantas transgénicas y variedades de plantas que se han obtenido mediante procedimientos de ingeniería genética eventualmente en combinación con procedimientos convencionales (organismos modificados genéticamente) y sus partes. Los términos "partes" o "partes de plantas" o "partes de planta" se han ilustrado anteriormente.

Se tratan con especial preferencia según la invención plantas de las variedades comerciales o que se encuentran en uso, respectivamente. Se entiende por variedades de planta plantas con nuevas propiedades ("rasgos") que se cultivan tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Estos pueden ser variedades, biotipos y genotipos.

En el campo de la salud animal, es decir, en el ámbito de la medicina veterinaria, los principios activos según la presente invención actúan contra parásitos animales, particularmente ectoparásitos o endoparásitos. El término endoparásitos incluye particularmente helmintos como cestodos, nematodos o trematodos, y protozoos como coccidios. Los ectoparásitos son típica y preferiblemente artrópodos, particularmente insectos como moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parásitas, piojos, malófagos de piel, malófagos de pluma, pulgas y similares; o acáridos como garrapatas, por ejemplo, garrapatas duras o garrapatas blandas o ácaros como ácaros de la sarna, ácaros de la cosecha, ácaros plumícolas y similares.

Además, se ha encontrado que los compuestos según la invención muestran un alto efecto insecticida frente a insectos que destruyen materiales técnicos. Por materiales técnicos se entienden en el presente contexto materiales no vivos como, preferiblemente, plásticos, adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera, productos del procesamiento de la madera y pinturas.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse solos o en combinaciones con otros principios activos como agentes antiincrustantes.

Los principios activos son adecuados también para combatir plagas animales en la protección doméstica, de higiene y de productos almacenados, particularmente insectos, arácnidos y ácaros, que aparecen en espacios cerrados como, por ejemplo, viviendas, fábricas, oficinas, cubículos de vehículos, entre otros. Pueden usarse para combatir estas plagas solos o en combinación con otros principios activos y coadyuvantes en productos insecticidas domésticos. Son eficaces contra especies sensibles y resistentes, así como frente a todos los estados de desarrollo.

Por plantas se entiende todas las especies de plantas, variedades de plantas y poblaciones de plantas como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo. Las plantas de cultivo para tratar según la invención son plantas que aparecen naturalmente o aquellas que se han obtenido mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o mediante combinaciones de los procedimientos anteriormente citados. El término planta de cultivo comprende por supuesto también plantas transgénicas.

Se entiende por variedades de planta plantas con nuevas propiedades, denominadas rasgos, que se cultivan tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante o una combinación de las mismas. Estos pueden ser variedades, razas, biotipos y genotipos.

Por partes de planta se entiende todas las partes y órganos de la planta aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, particularmente hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos frutales, frutos, simientes, raíces, tubérculos y rizomas. El término partes de planta comprende además productos de cosecha, así como material de reproducción vegetativa y generativa como, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, acodos, y simientes o semillas.

En una forma de realización según la invención, se tratan especies de plantas y variedades de planta de aparición natural u obtenidas mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales (por ejemplo, cruzamiento o fusión de protoplastos), así como sus partes de planta.

En una forma de realización adicional según la invención, se tratan plantas transgénicas que se han obtenido mediante procedimientos de ingeniería genética eventualmente en combinación con procedimientos convencionales, y sus partes.

55

El procedimiento de tratamiento según la invención se usa preferiblemente en organismos modificados genéticamente como, por ejemplo, plantas o partes de plantas.

Las plantas modificadas genéticamente, denominadas plantas transgénicas, son plantas en que se ha integrado un gen heterólogo estable en el genoma.

- 5 El término “gen heterólogo” significa esencialmente un gen que se procura o ensambla fuera de la planta y que, con la incorporación al genoma del núcleo celular, al genoma del cloroplasto o al genoma de la mitocondria de las plantas transformadas, confiere así propiedades agronómicas u otras nuevas o mejoradas, que expresa una proteína o polipéptido interesante o que regula negativamente o desactiva otro gen que se encuentra en la planta u otros genes que se encuentran en la planta (por ejemplo, mediante tecnología antisentido, tecnología de cosupresión o tecnología de ARNi [interferencia de ARN]). Un gen heterólogo que se encuentra en el genoma se designa igualmente como transgén. Un transgén que se define por su presencia específica en el genoma de plantas se designa como evento de transformación o transgénico.

- 15 Dependiendo de las especies de planta o variedades de planta, su hábitat y sus condiciones de crecimiento (suelo, clima, periodo vegetativo, nutrición), el tratamiento según la invención puede conducir también a efectos superaditivos (“sinérgicos”). Así, son posibles por ejemplo los siguientes efectos, que superan los efectos reales a esperar: cantidades de aplicación reducidas y/o un espectro de acción ampliado y/o eficacia elevada de los principios activos y composiciones que pueden usarse según la invención, mejor crecimiento vegetal, tolerancia elevada frente a temperaturas altas o bajas, tolerancia elevada frente a la sequía o al contenido de sales del agua o el suelo, rendimiento de floración elevado, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, más frutos, más altura de las plantas, color más intenso de las flores, flores más tempranas, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor concentración de azúcar en los frutos, mejor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha.

- 25 A ciertas cantidades de aplicación, las combinaciones de principios activos según la invención pueden ejercer también un efecto reforzante sobre las plantas. Son por tanto adecuadas para la movilización del sistema de defensa de la planta contra ataques de hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados. Esta puede ser eventualmente una razón de la eficacia elevada de las combinaciones según la invención, por ejemplo contra hongos. Las sustancias reforzantes de plantas (inductoras de resistencia) deben significar en el presente contexto también aquellas sustancias o combinaciones de sustancias que son capaces de estimular el sistema de defensa de la planta de modo que las plantas tratadas, cuando se les inocule hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados a continuación, presenten un grado de resistencia considerable frente a estos hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados. En el presente caso, se entiende por hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados los hongos, bacterias y virus fitopatógenos. Las sustancias según la invención pueden usarse por tanto para la protección de plantas frente al ataque de los patógenos mencionados. El periodo durante el que se consigue un efecto protector se extiende en general de 1 a 10 días, preferiblemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los principios activos.

- 35 Las plantas que se han tratado además preferiblemente según la invención, son resistentes frente a uno o varios factores de estrés bióticos, es decir, estas plantas presentan una defensa mejorada frente a plagas animales y microbianas como nematodos, insectos, ácaros, hongos, bacterias, virus y/o viroides fitopatógenos.

- 40 Además de las plantas y variedades de plantas anteriormente citadas, pueden tratarse también aquellas según la invención que sean resistentes frente a uno o varios factores de estrés abióticos.

Se cuentan entre las condiciones de estrés abióticas, por ejemplo, sequía, condiciones de frío y calor, estrés osmótico, agua estancada, contenido elevado de sal en el suelo, exposición elevada a minerales, condiciones de ozonización, condiciones de luz fuerte, disponibilidad limitada de nutrientes nitrogenados, disponibilidad limitada de nutrientes fosforados o evitación de sombra.

- 45 Las plantas y variedades de plantas que pueden tratarse igualmente según la invención son aquellas plantas que se caracterizan por propiedades de recolección elevadas. Una recolección elevada puede estar basada en estas plantas, por ejemplo, en una fisiología vegetal mejorada, un crecimiento vegetal mejorado y un desarrollo vegetal mejorado, como eficacia en el uso del agua, eficacia en el mantenimiento del agua, uso mejorado del nitrógeno, asimilación elevada del carbono, fotosíntesis mejorada, capacidad germinativa reforzada y maduración acelerada. La recolección puede influirse además por una arquitectura vegetal mejorada (en condiciones de estrés y no de estrés) como por floración más temprana, control de la floración para la producción de semillas híbridas, vigor de las plantas germinales, tamaño de planta, número y distancia internodal, crecimiento radicular, tamaño de simiente, tamaño de fruto, tamaño de vaina, número de vainas o espigas, número de simientes por vaina o espiga, masa de simiente, llenado de grano reforzado, dehiscencia reducida, rotura de vaina reducida así como estabilidad. Se cuentan entre otras características de recolección la composición de la simiente como el contenido de hidratos de carbono, contenido de proteínas, contenido de aceites y composición de aceites, valor nutritivo, reducción de los compuestos antinutritivos, mejor procesabilidad y mejor capacidad de almacenamiento.

Las plantas que pueden tratarse según la invención son plantas híbridas que expresan ya las propiedades de heterosis o el efecto híbrido, lo que en general conduce a una recolección mayor, un vigor mayor, una salud mejor y una resistencia mejor frente a factores de estrés bióticos y abióticos. Dichas plantas se producen típicamente de modo que se cruza una línea parental cultivada de polen estéril (la pareja de cruzamiento femenina) con otra línea parental cultivada de polen fértil (la pareja de cruzamiento masculina). La semilla híbrida se recoge típicamente de las plantas de polen estéril y se comercializa en propagador. Las plantas con polen estéril pueden producirse a veces (por ejemplo, en maíz) mediante despendonación (es decir, separación mecánica de los órganos sexuales masculinos o de las flores masculinas); pero es más habitual que la esterilidad del polen está basada en determinantes genéticos en el genoma de la planta. En este caso, particularmente cuando en el producto deseado que se quiere recoger de las plantas híbridas se trata de simientes, es habitualmente conveniente asegurarse de que se restaura completamente la fertilidad del polen en las plantas híbridas que contienen determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Esto puede conseguirse asegurándose de que las parejas de cruzamiento masculinas poseen los correspondientes genes restauradores de la fertilidad que son capaces de restaurar la fertilidad del polen en plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos que son responsables de la esterilidad del polen. Los determinantes genéticos de la esterilidad del polen pueden localizarse en el citoplasma. Se han descrito ejemplos de esterilidad citoplasmática del polen (CMS), por ejemplo, para especies de *Brassica*. Los determinantes genéticos de la esterilidad del polen pueden localizarse sin embargo también en el genoma del núcleo celular. Las plantas con polen estéril pueden obtenerse también con procedimientos de biotecnología vegetal, como ingeniería genética. Se describe un medio especialmente conveniente para la producción de plantas con polen estéril en el documento WO 89/10396, en el que se expresa por ejemplo una ribonucleasa como una barnasa selectivamente en las células tapetales de los estambres. La fertilidad puede restaurarse mediante la expresión de un inhibidor de ribonucleasa como barstar en las células tapetales.

Las plantas o variedades de planta (que se obtienen con procedimientos de biotecnología vegetal, como ingeniería genética) que pueden tratarse según la invención son plantas tolerantes a herbicidas, es decir, plantas que se vuelven tolerantes frente a uno o varios herbicidas predeterminados. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere tolerancia a herbicida a la misma.

Las plantas tolerantes de herbicidas son, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato, es decir, plantas que se vuelven tolerantes frente al herbicida glifosato o sus sales. Pueden obtenerse así, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato mediante la transformación de plantas con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Son ejemplos de dichos genes de EPSPS el gen AroA (CT7 mutante) de la bacteria *Salmonella typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, el gen que codifica una EPSPS de petunia, una EPSPS de tomate o una EPSPS de eleusina. Puede tratarse también de una EPSPS mutada. Pueden obtenerse también plantas tolerantes a glifosato que expresan un gen que codifica la enzima glifosato oxidorreductasa. Pueden obtenerse también plantas tolerantes a glifosato que expresan un gen que codifica la enzima glifosato acetiltransferasa. Pueden obtenerse también plantas tolerantes a glifosato seleccionando plantas que con mutaciones de origen natural de los genes anteriormente mencionados.

Son otras plantas resistentes a herbicidas, por ejemplo, plantas que se vuelven tolerantes frente a herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintasa, como bialafos, fosfotricina o glufosinato. Pueden obtenerse aquellas plantas que expresan una enzima que detoxifica el herbicida o un mutante de la enzima glutamina sintasa que es resistente frente a la inhibición. Dicha enzima detoxificante activa es, por ejemplo, una enzima que codifica una fosfotricina acetiltransferasa (como, por ejemplo, la proteína bar o pat de especies de *Streptomyces*). Se describen plantas que expresan una fosfotricina acetiltransferasa exógena.

Son también otras plantas tolerantes a herbicidas plantas que se vuelven tolerantes frente a herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD). En las hidroxifenilpiruvato dioxigenasas, se trata de enzimas que catalizan la reacción en la que se hace reaccionar piruvato de para-hidroxifenilo (HPP) hasta homogentisato. Las plantas que son tolerantes frente a inhibidores de HPPD pueden transformarse con un gen que codifica una enzima HPPD resistente de origen natural o un gen que codifica una enzima HPPD mutada. Puede conseguirse también la tolerancia frente a la inhibición de HPPD transformando plantas con genes que codifican ciertas enzimas que posibilitan la formación de homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima HPPD nativa por el inhibidor de HPPD. La tolerancia de las plantas frente a inhibidores de HPPD puede mejorarse también transformando las plantas, además de con un gen que codifica una enzima tolerante a HPPD, con un gen que codifica una enzima preferato deshidrogenasa.

Son otras plantas resistentes a herbicidas plantas que se vuelven tolerantes frente a inhibidores de acetolactato sintasa (ALS). Se cuentan entre los inhibidores de ALS conocidos, por ejemplo, herbicidas de sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidinas, pirimidiniloxi(tio)benzoatos y/o sulfonilaminocarbonil triazolínona. Es conocido que distintas mutaciones en la enzima ALS (también conocida como acetohidroxiácido sintasa, AHAS) confieren tolerancia frente a distintos herbicidas o grupos de herbicidas. La preparación de plantas tolerantes a sulfonilurea y plantas tolerantes a imidazolinona se describe en la publicación internacional WO 1996/033270. Se describen también otras plantas tolerantes a sulfonilurea e imidazolinona, por ejemplo, en el documento WO 2007/024782.

Pueden obtenerse otras plantas que son tolerantes frente a imidazolinona y/o sulfonilurea mediante mutagénesis inducida, selección en cultivos celulares en presencia de herbicida o cultivo de mutación.

5 Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se han vuelto resistentes contra la infestación con ciertos insectos diana. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que les confiere dicha resistencia a insectos.

El término "plantas transgénicas resistentes a insectos" comprende en el presente contexto cualquier planta que contenga al menos un transgén que comprenda una secuencia de codificación que codifique lo siguiente:

- 10 1) una proteína cristalizada insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma que se han agrupado como proteínas cristalizadas insecticidas que se describen en línea en: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, o partes insecticidas de las mismas, por ejemplo, las proteínas de las clases Cry Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb o partes insecticidas de las mismas; o
- 15 2) una proteína cristalizada de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma que, en presencia de una segunda proteína cristalizada de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma, actúa como la toxina binaria que está compuesta por las proteínas cristalizadas Cy34 y Cy35; o
- 20 3) una proteína híbrida insecticida, que comprende partes de dos proteínas cristalizadas insecticidas distintas de *Bacillus thuringiensis* como, por ejemplo, un híbrido de las proteínas de 1) anteriormente o un híbrido de las proteínas de 2) anteriormente, por ejemplo, la proteína Cry1A.105, que se produce en el evento de maíz MON98034 (documento WO 2007/027777); o
- 25 4) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores, en que varios, particularmente 1 a 10, aminoácidos se han sustituido por otros aminoácidos para conseguir una eficacia insecticida mayor frente a una especie de insecto diana y/o para ampliar el espectro de las correspondientes especies de insecto diana y/o debido a alteraciones que se han inducido en el ADN de codificación de la clonación o transformación, como la proteína Cry3Bb1 en el evento de maíz MON863 o MON88017 o la proteína Cry3A en el evento de maíz MIR 604;
- 30 5) una proteína insecticida segregada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* o una parte insecticida de la misma, como las proteínas tóxicas para insectos de acción vegetativa (proteínas insecticidas vegetativas, VIP), que se citan en http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, por ejemplo, proteínas de la clase de proteínas VIP3Aa; o
- 35 6) una proteína segregada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que, en presencia de una segunda proteína segregada por *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, actúa como insecticida, como la toxina binaria que está compuesta por las proteínas VIP1A y VIP2A;
- 7) una proteína híbrida insecticida, que comprende partes de distintas proteínas segregadas por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* como un híbrido de proteínas de 1) o un híbrido de proteínas de 2) anterior; o
- 40 8) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores, en que algunos, particularmente 1 a 10, aminoácidos se han sustituido por otros aminoácidos para conseguir una eficacia insecticida mayor frente a una especie de insecto diana y/o para ampliar el espectro de las correspondientes especies de insecto diana y/o debido a alteraciones que se han inducido en el ADN de codificación de la clonación o transformación (en el que se sigue obteniendo la codificación de una proteína insecticida), como la proteína VIP3Aa en el evento de algodón COT 102.

45 Naturalmente, se cuentan entre las plantas transgénicas resistentes a insectos en el presente contexto también cualquier planta que comprenda una combinación de genes que codifique las proteínas de una de las clases 1 a 8 anteriormente citadas. En una realización, una planta resistente a insectos contiene más de un transgén que codifica una proteína según uno de 1 a 8 anteriormente citados para ampliar el espectro de las correspondientes especies de insectos diana o para retardar el desarrollo de resistencia de los insectos contra las plantas que usan distintas proteínas que son insecticidas para la misma especie de insecto diana, pero que presentan un modo de acción diferente, como unión a sitios de unión a receptor distintos en el insecto.

50 Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención son tolerantes frente a factores de estrés abióticos. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dicha resistencia al estrés. Se cuentan entre las plantas especialmente beneficiosas con tolerancia a estrés las siguientes:

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

b. Plantas que contienen un transgén potenciador de la tolerancia al estrés que es capaz de reducir la expresión y/o actividad del gen que codifica PARG de plantas o células de planta.

5 c. Plantas que contienen un transgén potenciador de la tolerancia al estrés que codifica una enzima funcional en plantas de la ruta biosintética silvestre de dinucleótido de nicotinamida-adenina, entre ellas, nicotinamidas, nicotinatofosforribosil transferasa, mononucleótido de ácido nicotínico adenil transferasa, dinucleótido de nicotinamida-adenina sintetasa o nicotinamida fosforribosil transferasa.

10 Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención presentan una cantidad, calidad y/o capacidad de almacenamiento alterada del producto de cosecha y/o propiedades alteradas de determinados elementos del producto de cosecha como, por ejemplo:

15 1) Plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que está alterado respecto a sus propiedades químico-físicas, particularmente el contenido de amilosa o la relación de amilosa/amilopectina, el grado de ramificación, la longitud de cadena media, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la resistencia de gel, el tamaño de grano de almidón y/o la morfología de grano de almidón en comparación con el almidón sintetizado en células vegetales o plantas de tipo silvestre, de modo que estos almidones modificados son mejor adecuados para determinadas aplicaciones.

20 2) Plantas transgénicas que sintetizan carbohidratos poliméricos sin almidón o carbohidratos poliméricos sin almidón cuyas propiedades se han alterado en comparación con plantas de tipo silvestre sin modificación genética. Son ejemplos plantas que producen polifruktosa, particularmente de tipo inulina y levano, que producen α -1,4-glucanos, plantas que producen α -1,4-glucanos α -1,6-ramificados y plantas que producen alternano.

3) Plantas transgénicas que producen hialuronano.

25 Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal, como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención son plantas como plantas de algodón con propiedades de fibra alteradas. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dichas propiedades de fibra alteradas, entre las que se cuentan:

a) Plantas como plantas de algodón que contienen una forma alterada de genes de celulosa sintasa.

b) Plantas como plantas de algodón que contienen una forma alterada de ácidos nucleicos homólogos de rsw2 o rsw3.

30 c) Plantas como plantas de algodón con una expresión elevada de fosfato de sacarosa sintasa.

d) Plantas como plantas de algodón con una expresión elevada de sacarosa sintasa.

e) Plantas como plantas de algodón en las que el punto temporal de control de la abertura de los plasmodesmos basado en células fibrosas está alterado, por ejemplo, mediante regulación negativa de la β -1,3-glucanasa selectiva de fibra.

35 f) Plantas como plantas de algodón con fibras con reactividad alterada, por ejemplo, mediante expresión del gen de *N*-acetilglucosamina transferasa, entre ellas nodC y genes de quitina sintasa.

40 Plantas o variedades de planta (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal, como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención son plantas como colza o plantas de *Brassica* relacionadas con propiedades alteradas de la composición de aceites. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dichas propiedades de aceites alteradas; se cuentan entre ellas:

a) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un alto contenido de ácido oleico.

b) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido de ácido linoléico.

c) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido de ácidos grasos saturados.

45 Las plantas transgénicas especialmente beneficiosas que pueden tratarse según la invención son plantas con uno o varios genes que codifican una o varias toxinas; son plantas transgénicas que se ofrecen con las siguientes referencias comerciales: YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, judías de soja), KnockOut® (por ejemplo, maíz), BiteGard® (por ejemplo, maíz), BT-Xtra® (por ejemplo, maíz), StarLink® (por ejemplo, maíz), Bollgard® (algodón), Nucofn® (algodón), Nucofn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo, maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Son plantas tolerantes a herbicidas que han de mencionarse, por ejemplo, variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de judías de soja que se ofrecen con las siguientes referencias comerciales: Roundup Ready® (tolerancia a glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, judías de soja), Liberty Link® (tolerancia a fosfotricina,

50

por ejemplo, colza), IMI® (tolerancia a imidazolinona) y SCS® (tolerancia de sulfonilurea, por ejemplo, maíz). Se cuentan entre las plantas resistentes a herbicidas (tradicionalmente plantas cultivadas con tolerancia a herbicidas) que han de mencionarse las variedades ofrecidas con la referencia Clearfield® (por ejemplo, maíz).

5 Son plantas transgénicas especialmente beneficiosas que pueden tratarse según la invención las plantas que contienen eventos de transformación, o una combinación de eventos de transformación, y que se citan por ejemplo en los ficheros de distintas autoridades nacionales o regionales (véanse, por ejemplo, http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx y <http://www.agbios.com/dbase.php>).

10 El tratamiento según la invención de plantas y partes de planta con las combinaciones de principios activos se realiza directamente o mediante acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, atomización, vaporización, nebulización, dispersión, extensión y en material de reproducción, particularmente en semillas, además mediante envolturas de una o varias capas.

15 Las mezclas de principios activos según la invención son particularmente adecuadas para el tratamiento de semillas. Se prefieren citar a este respecto las combinaciones según la invención anteriormente citadas como preferidas o especialmente preferidas. Así, una gran parte de los daños causados por plagas sobre plantas de cultivo aparece ya por la infestación de la semilla durante el almacenamiento y después de la colocación de la semilla en el suelo, así como durante e inmediatamente después de la germinación de la planta. Esta fase es especialmente crítica, ya que las raíces y brotes de la planta en crecimiento son especialmente sensibles e incluso un pequeño daño puede conducir a la muerte de toda la planta. Existe por tanto un interés particularmente grande en proteger a la semilla y a la planta en germinación mediante el uso de agentes adecuados.

20 La lucha contra las plagas mediante el tratamiento de semilla de plantas es conocida desde hace tiempo y es objeto de mejoras continuas. No obstante, en el tratamiento de semilla surgen una serie de problemas que no siempre pueden solucionarse satisfactoriamente. Así, es deseable desarrollar procedimientos para la protección de la semilla y de las plantas en germinación que hagan superflua la aplicación adicional de fitoprotectores después de la siembra o después de la emergencia de plantas. Además, es deseable optimizar la cantidad de principio activo usado a este respecto para proteger lo mejor posible a la semilla y a la planta en germinación frente a la infestación por plagas, pero sin dañar la planta misma por el principio activo usado. Particularmente, los procedimientos para el tratamiento de la semilla deberían incluir también las propiedades fungicidas intrínsecas de plantas transgénicas para conseguir una protección óptima de la semilla y también de la planta en germinación con una aplicación mínima de fitoprotectores.

25 La presente invención se refiere por tanto particularmente también a un procedimiento para proteger a la semilla y a las plantas en germinación ante la infestación por plagas, tratando la semilla con un agente según la invención. La invención se refiere igualmente al uso del agente según la invención para el tratamiento de semilla para la protección de semilla y de las plantas generadas a partir de la misma ante plagas. Además, la invención se refiere a semilla que se ha tratado para la protección ante plagas con un agente según la invención.

30 Una de las ventajas de la presente invención es que, debido a las propiedades sistémicas especiales de los agentes según la invención, el tratamiento de la semilla con estos agentes no protege sólo a la semilla misma frente a plagas, sino también a las plantas procedentes de la misma después de la emergencia. De este modo, puede suprimirse el tratamiento inmediato del cultivo en el momento de la siembra o poco después.

35 Otra ventaja consiste en la elevación sinérgica de la actividad insecticida del agente según la invención frente al principio activo insecticida individual, que supera la actividad a esperar de ambos principios activos empleados individualmente. Es también ventajosa la elevación sinérgica de la actividad fungicida del agente según la invención frente al principio activo fungicida individual, que supera la actividad a esperar del principio activo empleado individualmente. Por tanto, se posibilita una optimización de la cantidad de principios activos usada.

40 Se considera igualmente ventajoso que las mezclas según la invención puedan usarse particularmente también en semillas transgénicas, en las que las plantas surgidas de esta semilla son capaces de expresión de una proteína dirigida contra plagas. Mediante el tratamiento de dicha semilla con los agentes según la invención, pueden controlarse determinadas plagas ya mediante la expresión de la proteína, por ejemplo insecticida, y además mediante el agente según la invención se preserva frente a daños.

45 Los agentes según la invención son adecuados para la protección de semilla de cualquier variedad de planta, como ya se ha citado anteriormente, que se utilice en agricultura, invernaderos, en bosques u horticultura. Particularmente, se trata a este respecto de semilla de maíz, cacahuete, canola, colza, amapola, soja, algodón, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha forrajera), arroz, mijo, trigo, cebada, avena, centeno, girasol, tabaco, patatas u hortalizas (por ejemplo, tomates, especies de *Brassica*). Los agentes según la invención son igualmente adecuados para el tratamiento de semilla de plantas frutales y hortalizas como se han citado ya anteriormente. Recibe especial importancia el tratamiento de semilla de maíz, soja, algodón, trigo y canola o colza.

50 Como ya se ha mencionado anteriormente, recibe una importancia especial también el tratamiento de semillas transgénicas con un agente según la invención. A este respecto, se trata de semilla de plantas que contienen

generalmente al menos un gen heterólogo que controla la expresión de un polipéptido con propiedades particularmente insecticidas. Los genes heterólogos en semilla transgénica pueden proceder a este respecto de microorganismos como *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. La presente invención es especialmente adecuada para el tratamiento de semilla transgénica que contiene al menos un gen heterólogo que procede de *Bacillus sp.*, y cuyo producto génico muestra actividad contra taladro del maíz y/o taladro de raíz de maíz. Con especial preferencia, se trata a este respecto de un gen heterólogo que procede de *Bacillus thuringiensis*.

En el marco de la presente invención, se aplica el agente según la invención solo o en una formulación adecuada sobre la semilla. Preferiblemente, se trata la semilla en un estado en el que sea tan estable que no se produzcan daños con el tratamiento. En general, el tratamiento de la semilla puede realizarse en cualquier momento entre la cosecha y la siembra. Habitualmente, se usa semilla que se ha separado de la planta y liberado de mazorcas, cáscaras, tallos, cubiertas, lana o cuerpo frutal.

En general, debe tenerse en cuenta en el tratamiento de la semilla que la cantidad de agente según la invención y/u otros aditivos aplicada sobre la semilla se seleccione de modo que no perjudique la germinación de la semilla o no dañe las plantas procedentes de la misma. Esto ha de tenerse en cuenta ante todo en principios activos que pueden mostrar efectos fitotóxicos a determinadas cantidades de aplicación.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para combatir una pluralidad de distintas plagas incluyendo, por ejemplo, insectos chupadores dañinos, insectos mordedores y otras plagas parásitas de plantas, plagas de productos almacenados, plagas que destruyen materiales industriales y plagas de higiene, incluyendo parásitos en el campo de la salud animal y se usan para combatirlos, como por ejemplo su exterminación y erradicación. La presente invención incluye por tanto también un procedimiento para combatir plagas.

En el campo de la salud animal, es decir en el ámbito de la medicina veterinaria, los principios activos según la presente invención actúan contra parásitos animales, particularmente ectoparásitos o endoparásitos. El término endoparásitos incluye particularmente helmintos como cestodos, nematodos o trematodos, y protozoos como coccidios. Los ectoparásitos son típica y preferiblemente artrópodos, particularmente insectos como moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parásitas, piojos, malófagos de piel, malófagos de pluma, pulgas y similares; o ácaridos como garrapatas, por ejemplo, garrapatas duras o garrapatas blandas o ácaros como ácaros de la sarna, ácaros de la cosecha, ácaros plumícolas y similares.

Pertenecen a estos parásitos:

del orden de los *Anoplurida*, por ejemplo, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*; son ejemplos especiales: *Linognathus setosus*, *Linognathus vituli*, *Linognathus ovillus*, *Linognathus oviformis*, *Linognathus pedalis*, *Linognathus stenopsis*, *Haematopinus asini macrocephalus*, *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phylloera vastatrix*, *Phthirus pubis*, *Solenopotes capillatus*;

del orden de los *Mallophagida* y los subórdenes *Amblycerina* e *Ischnocera*, por ejemplo, *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola spp.*; son ejemplos especiales: *Bovicola bovis*, *Bovicola ovis*, *Bovicola limbata*, *Damalina bovis*, *Trichodectes canis*, *Felicola subrostratus*, *Bovicola caprae*, *Lepikentron ovis*, *Werneckiella equi*;

del orden de los *Diptera* y los subórdenes *Nematocera* y *Brachycera*, por ejemplo, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culex spp.*, *Simulium spp.*, *Eusimulium spp.*, *Phlebotomus spp.*, *Lutzomyia spp.*, *Culicoides spp.*, *Chrysops spp.*, *Odagmia spp.*, *Wilhelmia spp.*, *Hybomitra spp.*, *Atylotus spp.*, *Tabanus spp.*, *Haematopota spp.*, *Philipomyia spp.*, *Braula spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Stomoxys spp.*, *Haematobia spp.*, *Morellia spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Calliphora spp.*, *Lucilia spp.*, *Chrysomyia spp.*, *Wohlfahrtia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Oestrus spp.*, *Hypoderma spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Hippobosca spp.*, *Lipoptena spp.*, *Melophagus spp.*, *Rhinoestrus spp.*, *Tipula spp.*; son ejemplos especiales: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles maculipennis*, *Calliphora erythrocephala*, *Chrysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Simulium reptans*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus longipalpis*, *Odagmia ornata*, *Wilhelmia equina*, *Boophthora erythrocephala*, *Tabanus bromius*, *Tabanus spodopterus*, *Tabanus atratus*, *Tabanus sudeticus*, *Hybomitra ciurea*, *Chrysops caecutiens*, *Chrysops relictus*, *Haematopota pluvialis*, *Haematopota italica*, *Musca autumnalis*, *Musca domestica*, *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Haematobia stimulans*, *Hydrotaea irritans*, *Hydrotaea albipuncta*, *Chrysomya chloropyga*, *Chrysomya bezziana*, *Oestrus ovis*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Przhevalskiana silenus*, *Dermatobia hominis*, *Melophagus ovinus*, *Lipoptena capreoli*, *Lipoptena cervi*, *Hippobosca variegata*, *Hippobosca equina*, *Gasterophilus intestinalis*, *Gasterophilus haemorroidalis*, *Gasterophilus inermis*, *Gasterophilus nasalis*, *Gasterophilus nigricornis*, *Gasterophilus pecorum*, *Braula coeca*;

del orden de los *Siphonaptera*, por ejemplo, *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Tunga spp.*, *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*; son ejemplos especiales: *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga*

penetrans, *Xenopsylla cheopis*;

del orden de los *Heteroptera*, por ejemplo, *Cimex spp.*, *Triatoma spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*

del orden de los *Blattaria*, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella spp.* (por ejemplo, *Supella longipalpa*);

5 de la subclase de los *Acari* (*Acarina*) y los subórdenes *Metastigmata* y *Mesotigmata*, por ejemplo, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*, *Ixodes spp.*, *Amblyomma spp.*, *Rhipicephalus (Boophilus) spp.*, *Dermacentor spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Hyalomma spp.*, *Dermanyssus spp.*, *Rhipicephalus spp.* (el género original de las garrapatas multihospedadoras), *Ornithonyssus spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Raillietia spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Sternostoma spp.*, *Varroa spp.*, *Acarapis spp.*; son ejemplos especiales: *Argas persicus*, *Argas reflexus*,
10 *Ornithodoros moubata*, *Otobius megnini*, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Rhipicephalus (Boophilus) decoloratus*, *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus*, *Rhipicephalus (Boophilus) calceratus*, *Hyalomma anatolicum*, *Hyalomma aegypticum*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma transiens*, *Rhipicephalus evertsi*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes canisuga*, *Ixodes pilosus*, *Ixodes rubicundus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*,
15 *Haemaphysalis concinna*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis cinnabarina*, *Haemaphysalis otophila*, *Haemaphysalis leachi*, *Haemaphysalis longicorni*, *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor pictus*, *Dermacentor albipictus*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Hyalomma mauritanicum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus capensis*, *Rhipicephalus turanicus*, *Rhipicephalus zambeziensis*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma maculatum*, *Amblyomma hebraeum*, *Amblyomma cajennense*, *Dermanyssus gallinae*,
20 *Ornithonyssus bursa*, *Ornithonyssus sylviarum*, *Varroa jacobsoni*;

del orden de los *Actiniedida* (*Prostigmata*) y *Acaridida* (*Astigmata*), por ejemplo, *Acarapis spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Ornithocheyletia spp.*, *Myobia spp.*, *Psorergates spp.*, *Demodex spp.*, *Trombicula spp.*, *Listrophorus spp.*, *Acarus spp.*, *Tyrophagus spp.*, *Caloglyphus spp.*, *Hypodectes spp.*, *Pterolichus spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Cytodites spp.*, *Laminosioptes spp.*; son
25 ejemplos especiales: *Cheyletiella yasguri*, *Cheyletiella blakei*, *Demodex canis*, *Demodex bovis*, *Demodex ovis*, *Demodex caprae*, *Demodex equi*, *Demodex caballi*, *Demodex suis*, *Neotrombicula autumnalis*, *Neotrombicula desaleri*, *Neoschöngastia xerothermobia*, *Trombicula akamushi*, *Otodectes cynotis*, *Notoedres cati*, *Sarcoptes canis*, *Sarcoptes bovis*, *Sarcoptes ovis*, *Sarcoptes rupicaprae* (= *S. caprae*), *Sarcoptes equi*, *Sarcoptes suis*, *Psoroptes ovis*, *Psoroptes cuniculi*, *Psoroptes equi*, *Chorioptes bovis*, *Psorergates ovis*, *Pneumonyssoides mange*,
30 *Pneumonyssoides caninum*, *Acarapis woodi*.

Los principios activos según la invención son también adecuados para combatir artrópodos, helmintos y protozoos que infestan animales. Se cuentan entre los animales los animales útiles agrícolas como, por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, peces de cría y abejas
35 melíferas. Se cuentan además entre los animales los animales domésticos, que se designan también como mascotas, como, por ejemplo, perros, gatos, aves domésticas, peces de acuario así como los denominados animales de ensayo como, por ejemplo, hámsteres, conejillos de Indias, ratas y ratones.

Mediante la lucha contra estos artrópodos, helmintos y/o protozoos, deben reducirse los fallecimientos y mejorar el rendimiento (de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), y la salud del animal hospedador, de modo que mediante el empleo de los principios activos según la invención es posible una cría de animales más económica y
40 sencilla.

Así, es por ejemplo deseable reducir o suspender la captación de sangre del hospedador por los parásitos (en caso de que suceda). La lucha contra los parásitos puede contribuir además a reducir la transmisión de sustancias infecciosas.

El término "lucha", como se usa aquí respecto al campo de la salud animal, significa que los principios activos actúan reduciendo la aparición del parásito en cuestión en un animal infestado con uno de dichos parásitos hasta niveles ino-
45 cuos. Dicho con más exactitud, "lucha", como se usa aquí, significa que el principio activo mata a los parásitos en cuestión, inhibe su crecimiento o inhibe su proliferación.

En general, pueden aplicarse directamente los principios activos según la invención cuando se usan para el tratamiento de animales. Preferiblemente, se aplican como composiciones farmacéuticas que pueden contener
50 excipientes y/o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos en el estado de la técnica.

La aplicación (= administración) de los principios activos en el campo de la salud animal y en la crianza de animales se realiza de modo conocido mediante administración entérica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pociones, brebajes, granulados, pastas, bolos, procedimiento con la alimentación, supositorios, mediante administración parenteral como, por ejemplo, mediante inyecciones (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, entre otras), implantes, mediante aplicación nasal, mediante aplicación dérmica en forma, por ejemplo, de inmersión o baño (empapado), pulverización (pulverizador), vertido (vertido dorsal y en la cruz), lavado, empolvado, así como con ayuda de cuerpos de moldeo que contienen principios activos como collares, marcas en la
55 oreja, marcas en el rabo, brazaletes, ronzales, dispositivos de marcaje, etc. Los principios activos pueden formularse

como champú o como formulaciones adecuadas aplicables en aerosoles o pulverizadores sin presión, por ejemplo, pulverizadores de bomba y pulverizadores de atomización.

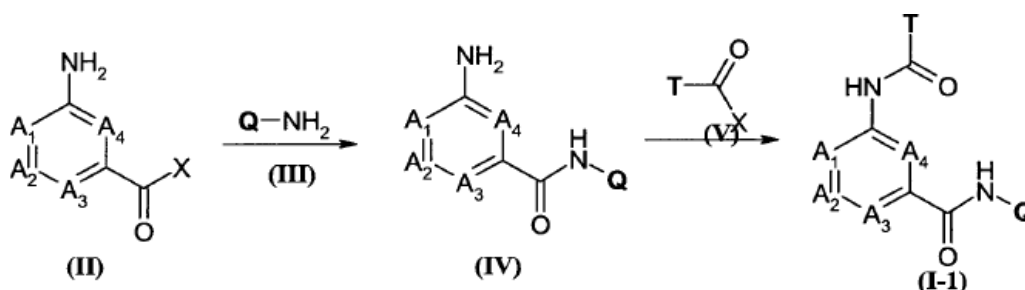
En la aplicación para animales útiles, aves de corral, mascotas, etc., pueden emplearse los principios activos según la invención como formulaciones [por ejemplo, polvo, polvo pulverizable (polvo humectable "WP"), emulsiones, concentrados de emulsión (concentrados emulsionables "EC"), agentes fluidos, soluciones homogéneas y concentrados en suspensión (concentrados en suspensión "SC")] que contienen el principio activo en una cantidad de 1 a 80% en peso, directamente o después de dilución (por ejemplo, dilución de 100 a 10.000 veces) o se usan como baño químico.

En el empleo en el campo de la salud animal, pueden usarse los principios activos según la invención en combinación con sinergistas adecuados u otros principios activos como, por ejemplo, acaricidas, insecticidas, antihelmínticos y agentes contra protozoos.

Los compuestos según la invención pueden prepararse según procedimientos habituales conocidos por el experto.

En el Esquema de reacción 1, se reproduce el procedimiento de síntesis general A para los compuestos (I-1) según la invención.

Esquema de reacción 1



Los restos A₁-A₄, Q y T tienen los significados descritos anteriormente. X representa un grupo saliente cualquiera.

Los compuestos de tipo (I-1) según la invención pueden sintetizarse mediante la reacción de aminas de estructura general (IV) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (V). La reacción puede llevarse a cabo con o sin disolvente. En esta etapa, puede usarse igualmente una base adecuada.

En general, es ventajoso llevar a cabo la primera etapa de reacción del procedimiento de síntesis A según la invención eventualmente en presencia de un diluyente adecuado y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción básico adecuado.

Los diluyentes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción quede bien agitable durante todo el procedimiento.

Puede usarse como disolvente cualquier disolvente que no afecte a la reacción como, por ejemplo, agua. Se tienen en cuenta hidrocarburos aromáticos como benceno o tolueno; hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono; éteres de cadena abierta o cíclicos como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; ésteres como acetato de etilo y acetato de butilo; cetonas como, por ejemplo, acetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; amidas como dimetilformamida y dimetilacetamida; nitrilos como acetonitrilo y otros disolventes orgánicos como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; los disolventes pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

Como base, puede usarse una base orgánica como trietilamina, etildiisopropilamina, tri-n-butilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. Además, pueden usarse, por ejemplo, las siguientes bases: hidróxidos de metales alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos como hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de potasio; fosfatos como hidrogenofosfato de dipotasio y fosfato de trisodio; hidruros de metal alcalino como hidruro de sodio; alcoholatos de metal alcalino como metanolato de sodio y etanolato de sodio. Estas bases pueden usarse en relaciones de 0,01 a 5,0 equivalentes molares con respecto a (IV) y (V). Además, puede usarse también cianuro de plata (I) como base y activador [Journal of Organic Chemistry, 1992, 57, 4394-4400; Journal of Medicine Chemistry 1992, 35, 3905-3918; Journal of Organic Chemistry 2003, 68, 1843-1851].

La temperatura de reacción adecuada se encuentra en el intervalo de -20°C al punto de ebullición del disolvente respectivo y la duración de la reacción se encuentra, según la selección de los reactantes, disolvente y temperatura de reacción, a entre pocos minutos y 96 horas.

Pueden prepararse fácilmente halogenuros de ácidos carboxílicos cíclicos, como se representan por la estructura general (V), mediante la reacción de un ácido carboxílico heterocíclico con reactivos de halogenación como cloruro

de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, etc. [Houben-Weyl, 1952, vol. VIII, pag.463 y siguientes].

La síntesis de carboxamidas representadas por la fórmula (I-1) puede llevarse a cabo sin embargo usando reactivos de acoplamiento como dicitlohexilcarbodiimida y aditivos como 1-hidroxibenzotriazol. [Chem. Ber. 1970, 788].

- 5 Además se pueden usar reactivos de acoplamiento como 1-etil-3-(3-dietilaminopropil)carbodiimida, 1,1'-carbonil-1*H*-imidazol y compuestos similares.

Encuentran uso como reactivos de acoplamiento para la práctica del procedimiento de síntesis todos los adecuados para la preparación de un enlace éster o amida (véase, por ejemplo, B. Bodansky *et al.*, "Peptide Synthesis", 2ª ed., Wiley & Sons, Nueva York, 1976; Gross, Meienhofer, "The Peptide: Analysis, Synthesis, Biology" (Academic Press, Nueva York, 1979).

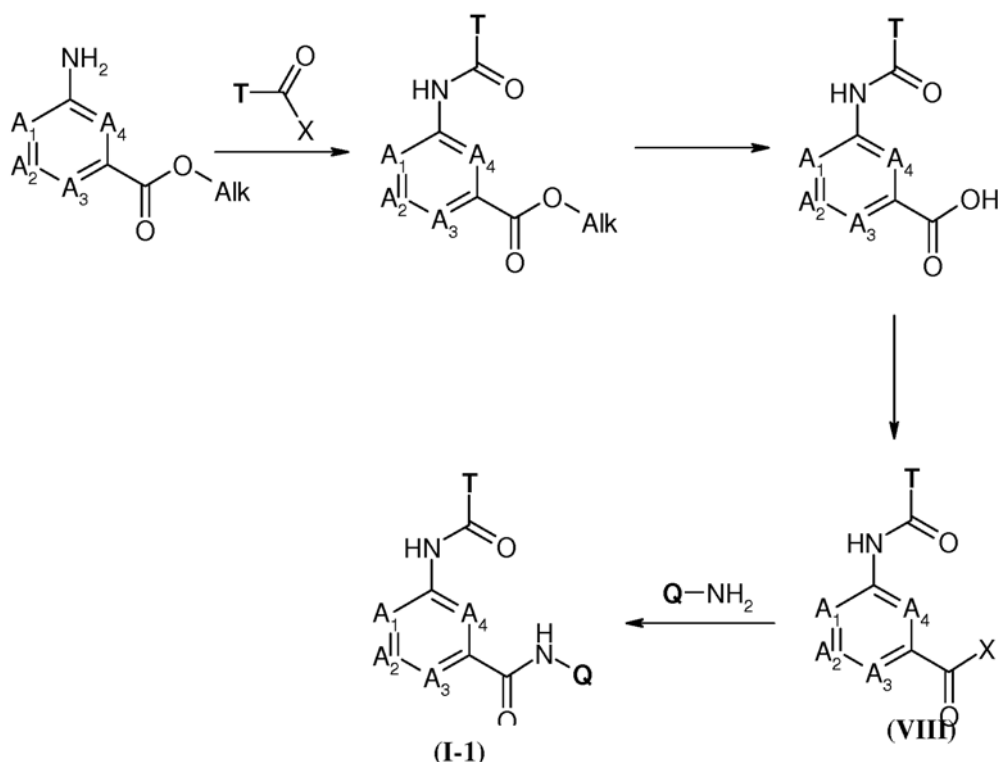
- 10

Además, pueden usarse también anhídridos mixtos para la síntesis de (I-1) [J. Am. Chem. Soc. 1967, 5012]. En este procedimiento, pueden usarse distintos ésteres de ácido clorofórmico como, por ejemplo, éster isobutilico del ácido clorofórmico y éster propílico del ácido clorofórmico. Igualmente, pueden usarse para ello cloruro de dietilacetilo, cloruro de trimetilacetilo y similares.

- 15 Los compuestos de estructura general (IV) pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de estructura general (III) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (II). A este respecto, son válidas las mismas condiciones para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, la duración de reacción y los reactivos que en la síntesis de (I-1) anteriormente descrita.

El esquema de reacción 2 muestra el procedimiento general de síntesis B para la síntesis de compuestos (I-1).

- 20 Esquema de reacción 2



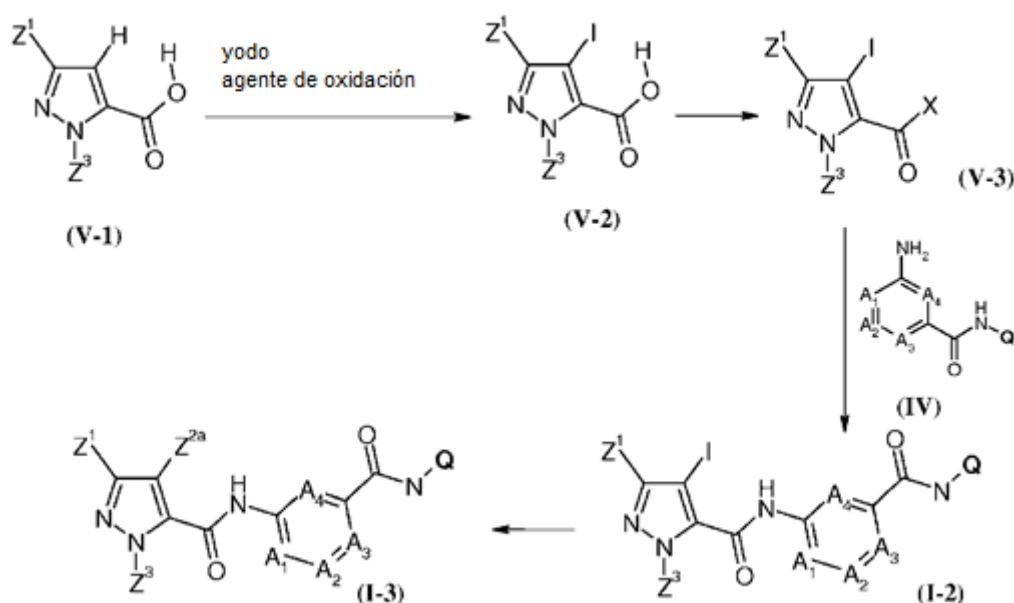
Los restos A₁-A₄, Q y T tienen los significados anteriormente descritos. X representa un grupo saliente cualquiera y Alk un resto alquilo como, por ejemplo, metilo o etilo.

- 25 Los compuestos de tipo (I-1) pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de estructura general (III) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (VIII). A este respecto, son válidas las mismas condiciones para la elección de disolvente, condiciones de reacción, duración de reacción y reactivos que en la reacción descrita en el procedimiento de síntesis A de (IV) y (V) a (I-1).

- 30 La síntesis de derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (VIII) puede realizarse mediante una síntesis de dos etapas a partir de los correspondientes ésteres de ácido carboxílico de estructura general (VII). En la

- primera etapa, se deprotege la función ácido carboxílico protegida en forma de un éster (O-Alk) del compuesto (VII) dependiendo del éster alquílico usado con un reactivo adaptado ["Greene's protective groups in organic synthesis", 4ª edición, P. G. M. Wuts, T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey] y el grupo hidroxilo libre resultante de la función ácido de (VIII-1) se transfiere a un grupo saliente X. A este respecto, pueden usarse los mismos procedimientos que ya se han descrito en la síntesis de (V). Los compuestos de estructura general (VII) pueden sintetizarse mediante la reacción de aminas de estructura general (VI) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (V). A este respecto, son válidas las mismas condiciones para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, la duración de reacción y los reactivos que en la síntesis de (I-1) descrita en el procedimiento de síntesis A.
- 5
- 10 Cuando se trata en los compuestos (I) según la invención de compuestos de estructuras generales (I-2) y (I-3), la síntesis puede realizarse mediante el procedimiento de síntesis C (esquema de reacción 3).

Esquema de reacción 3



- Los restos Z¹, Z³ y Q tienen los significados anteriormente descritos. Z^{2a} representa arilo o heteroarilo eventualmente sustituidos, alqueno o alquino eventualmente sustituidos o perfluoroalquilo; X representa un grupo saliente cualquiera.
- 15

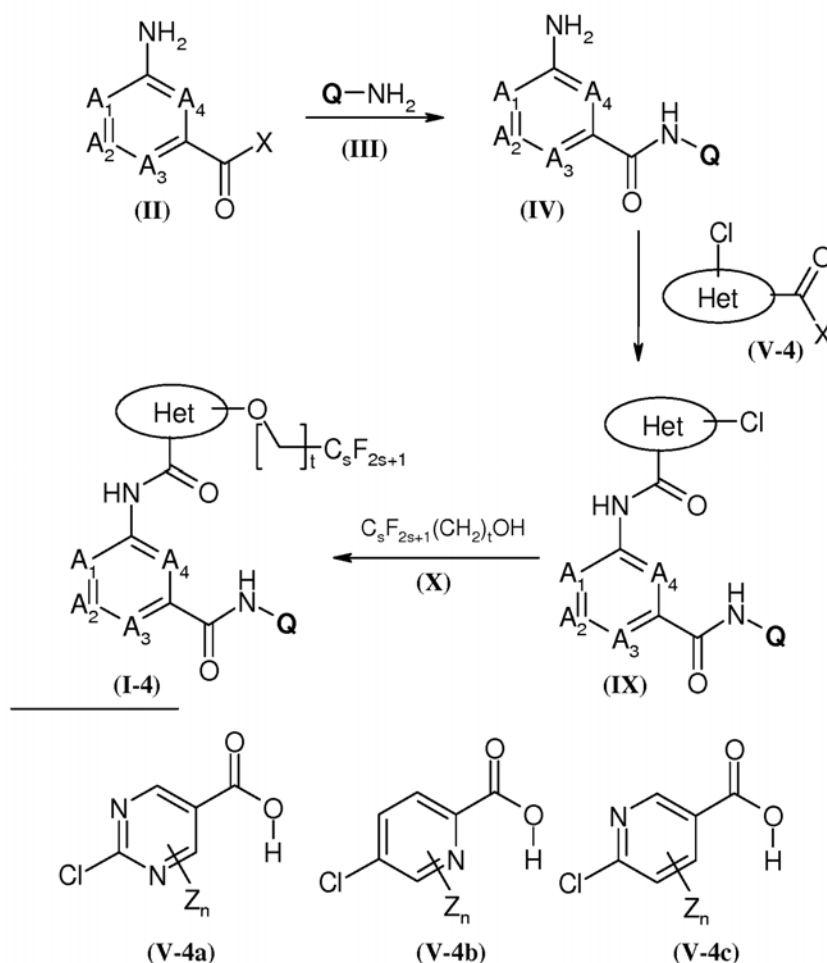
- Los compuestos de estructura general (I-3) pueden sintetizarse a partir de compuestos de estructura general (I-2) según la invención. A este respecto, se sustituye el átomo de yodo de los compuestos de tipo (I-2) de forma mediada por metal, entre otros, por perfluoroalquilo [solicitud int. PCT 2005095351], arilo [Journal of Organic Chemistry 2007, 72(9), 3589-3591; Synthesis 1997, (5), 563-566; Heterocycles 2006, 68(11), 2247-2252] y alqueno [solicitud int. PCT 2005060749; Organic Process Research & Development 2005, 9(5), 694-696; Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2005, 53(2), 153-163; Journal of Organic Chemistry 1986, 51(26), 5286-90].
- 20

- Los compuestos de estructura general (I-2) pueden sintetizarse mediante reacción de derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (V-3) con aminas de estructura general (IV). Las condiciones de reacción para esta reacción se han descrito ya en el procedimiento de síntesis A en la síntesis de (I-1).
- 25

- Los compuestos de estructura general (V-3) pueden sintetizarse en un procedimiento de dos etapas a partir de ácidos pirazolcarboxílicos de tipo (V-1), que pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Journal of Organic Chemistry 2008, 73(9), 3523-3529; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(22), 4898-4906; US2006069270]. A este respecto, se yodan en la primera etapa los compuestos de fórmula (V-1) en la posición 4 con yodo y un agente de oxidación como, por ejemplo, nitrato de cerio (IV) y amonio. La función hidroxilo de (V-2) se transfiere a continuación al grupo saliente X según procedimientos ya descritos en el procedimiento de síntesis A para la preparación de (V).
- 30

El esquema de reacción 4 muestra el procedimiento de síntesis general D para la síntesis de los compuestos (I-4).

Esquema de reacción 4



Los compuestos de fórmula general (V-4) representan a este respecto ácidos carboxílicos *N*-heterocíclicos especiales, por ejemplo, puede tratarse a este respecto de ácidos carboxílicos del tipo (V-4a)-(V-4c). En todos estos ácidos carboxílicos es común que el átomo de cloro esté activado hacia una sustitución nucleófila debido a su posición con los átomos de nitrógeno. Los restos A₁-A₄ y Q tienen los significados anteriormente descritos. X representa un grupo saliente cualquiera, "n", "t" y "s" representan independientemente entre sí 0-3, siendo la suma de "s" y "t" ≤ 4.

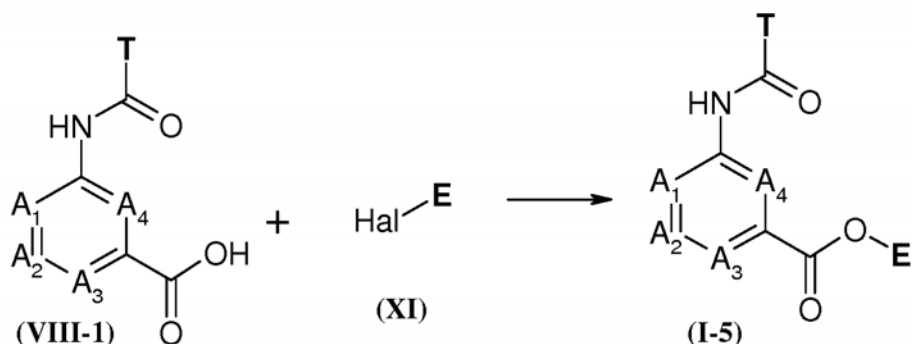
Los compuestos de estructura general (I-4) según la invención pueden sintetizarse mediante la reacción de alcoholes perfluorados de estructura general (X) con compuestos clorados de estructura general (IX). Esta reacción de sustitución puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos en la bibliografía [Pest Management Science 2001; 57(9), 844-851; Canadian Journal of Chemistry 1985, 63(11), 3037-42].

Los compuestos de estructura general (IX) pueden sintetizarse mediante la reacción de aminas de estructura general (IV) con derivados de ácido carboxílico heterocíclicos activados de estructura general (V-4). Las condiciones de reacción para esta reacción se han descrito ya en el procedimiento de síntesis A en la síntesis de (I-1).

La preparación de aminas de estructura general (IV) se realiza según procedimientos descritos en el procedimiento de síntesis A mediante reacción de aminas de estructura general (III) con derivados de ácido carboxílico de estructura general (II).

El esquema de reacción 5 muestra el procedimiento de síntesis general E para la síntesis de compuestos de estructura general (I-5) según la invención.

Esquema de reacción 5

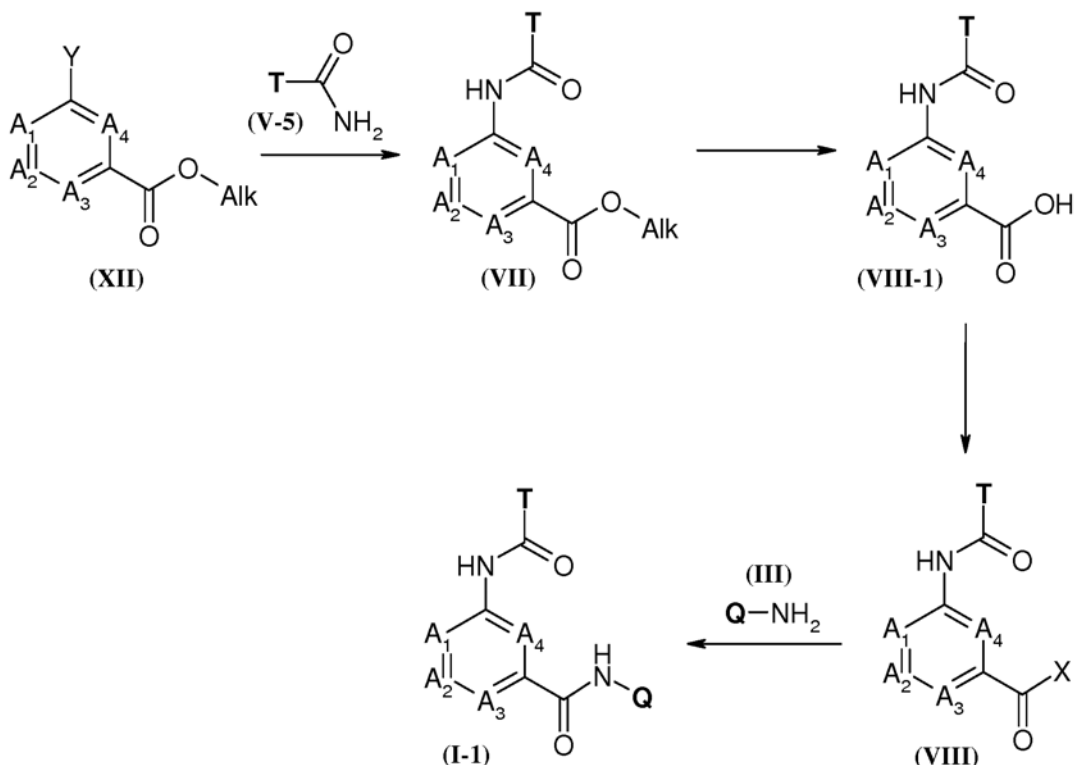


Los restos A_1 - A_4 y T tienen los significados anteriormente descritos. En E, se trata de restos alquilo primarios y secundarios eventualmente sustituidos. Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

- 5 Los compuestos de estructura general (I-5) pueden realizarse mediante una reacción de sustitución entre ácidos carboxílicos de estructura general (VIII-1) y compuestos halogenados de estructura general (XI). La reacción puede llevarse a cabo análogamente a instrucciones conocidas en la bibliografía [Tetrahedron Letters 2007, 48 (39), 6974-6976; International Journal of Pharmaceutics 1987, 39 (1), 75-85].

- 10 El esquema de reacción 6 muestra el procedimiento de síntesis general F para la síntesis de compuestos de estructura general (I-6).

Esquema de reacción 6



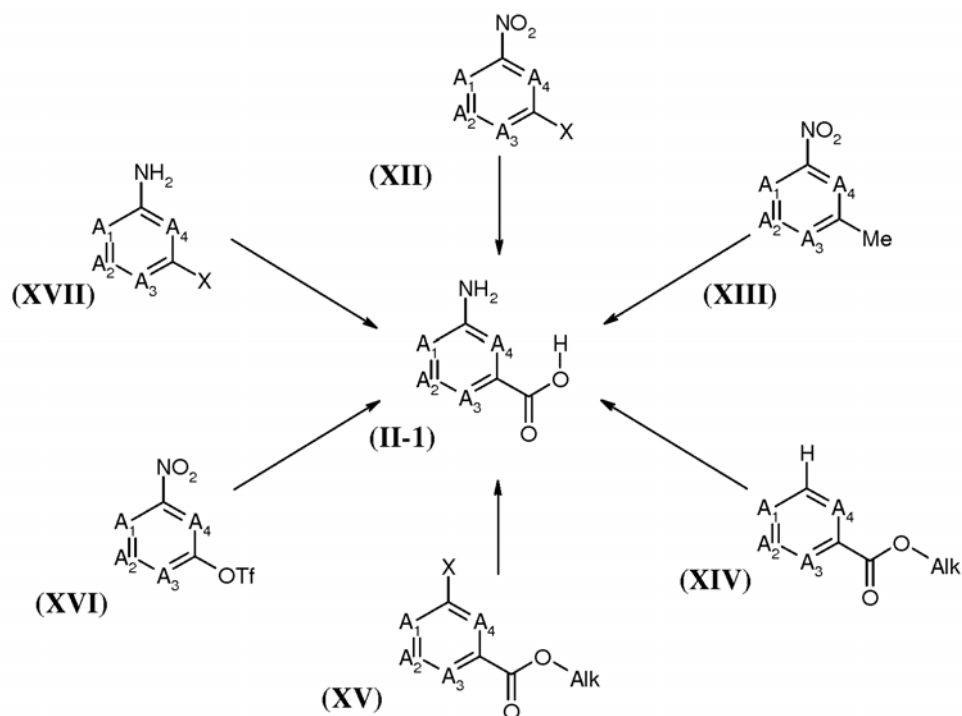
Los restos A_1 - A_4 , Q y T tienen los significados anteriormente descritos. Y representa bromo, yodo o triflato. X representa un grupo saliente cualquiera y Alk un resto alquilo como, por ejemplo, metilo o etilo.

- 15 Los compuestos de tipo (I-1) pueden sintetizarse a partir de compuestos de estructura general (VII) según el procedimiento descrito en el procedimiento de síntesis B. Los compuestos de estructura general (VII) pueden sintetizarse, entre otros, mediante acoplamiento mediado por metal de compuestos de estructura general (XII) con amidas de ácido carboxílico de estructura general (V-5). La reacción puede llevarse a cabo análogamente a instrucciones conocidas en la bibliografía [Chemistry - A European Journal 2008, 14(12), 3527-3529; Organic Letters

2007, 9(23), 4749-4751; Journal of the American Chemical Society 2002, 124(21), 6043-6048; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008, 16(6), 3091-3107].

- 5 Los derivados de ácido carboxílico activados de fórmula general (II) son accesibles a partir de ácidos aminocarboxílicos cíclicos de fórmula general (II-1) según procedimientos ya descritos en el procedimiento de síntesis A para la síntesis de (V). Las sustancias de fórmula general (II-1) son en general compuestos conocidos de la química orgánica que pueden obtenerse según procedimientos de síntesis establecidos. Las rutas de síntesis posibles de los ácidos aminocarboxílicos cíclicos de fórmula general (II-1) se reproducen en el esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7



- 10 Como reactantes para la síntesis de ácidos aminocarboxílicos de estructura general (II-1), pueden servir, por ejemplo, compuestos nitro o amino (hetero)aromáticos halogenados, como se representan por las fórmulas (XII) y (XVII). A este respecto, se sustituye el grupo saliente X por un grupo ciano y este se hidroliza a continuación en medio ácido o básico. El intercambio halógeno-ciano puede realizarse, por ejemplo, mediante una sustitución nucleófila en productos aromáticos con una especie de cianuro como, por ejemplo, cianuro de sodio [documento US 4766219] o también mediante una reacción mediada por cobre [Journal of Antibiotics 1994, 47(12), 1456-65].
- 15

En caso de compuestos nitro (XVII), puede realizarse a continuación una reducción de la función nitro a una función amino. Los procedimientos adecuados para dichas reducciones son hidrogenaciones y reacciones mediadas por metal como, por ejemplo, cloruro de estaño (II), hierro en polvo, cinc en polvo y compuestos similares a estos.

- 20 Las hidrogenaciones pueden realizarse en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador en atmósfera de hidrógeno (presión normal o presión alta). Como catalizadores, pueden usarse catalizadores de paladio como, por ejemplo, paladio sobre carbón, catalizadores de níquel como níquel Raney, catalizadores de cobalto, catalizadores de rutenio, catalizadores de rodio, catalizadores de platino y compuestos similares a estos. Son disolventes adecuados agua, alcoholes como metanol y etanol, hidrocarburos aromáticos como benceno y tolueno, éteres de cadena abierta o cíclicos como dietiléter, dioxano y tetrahidrofurano, así como ésteres como acetato de etilo. Las reducciones pueden llevarse a cabo en un intervalo de presión de 100 a 10000 kPa, pudiendo variar la temperatura entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente usado. Según las condiciones de reacción, los tiempos de reacción se encuentran entre pocos minutos y 96 horas.
- 25

- Las reducciones mediadas por metal como, por ejemplo, con cloruro de estaño (II), pueden llevarse a cabo según un procedimiento descrito en Organic Syntheses Coll. Vol. (III), 453.
- 30

Además, los ácidos aminocarboxílicos (hetero)aromáticos de estructura general (II-1) pueden sintetizarse también a partir de los correspondientes precursores de metilo de tipo (XIII) mediante oxidación. Para dicha oxidación, son agentes de oxidación adecuados, por ejemplo, permanganato de potasio, dicromato de sodio, trióxido de cromo y compuestos similares a estos [Tetrahedron Letters 1995, 36(25), 4369-72; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

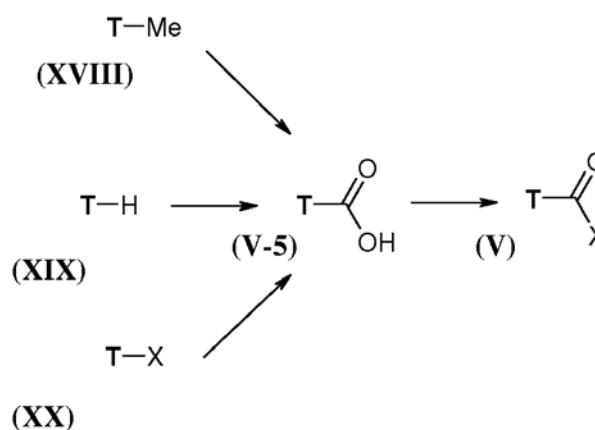
2007, 17(4), 1043-1046]. Pueden usarse igualmente para dichas oxidaciones también procedimientos enzimáticos [solicitud int. PCT 9502061]. La reducción posterior necesaria de la función nitro puede llevarse a cabo análogamente al procedimiento anteriormente descrito.

5 Es otro procedimiento para la síntesis de ácidos aminocarboxílicos (hetero)aromáticos de estructura general (II-1) la nitración de precursores de ácido carboxílico representados por las fórmulas (XIV) o (XV) y la reducción posterior de la función nitro. Las nitraciones pueden llevarse a cabo según procedimientos conocidos en la bibliografía [Justus Liebigs Annalen der Chemie 1958, 611, 194-205; "Organikum", Wiley-VCH, 22ª edición, 358 y siguientes]. La reducción necesaria posterior de la función nitro puede llevarse a cabo análogamente al procedimiento descrito anteriormente.

10 Además, pueden prepararse ácidos aminocarboxílicos (hetero)aromáticos de estructura general (II-1) a partir de los correspondientes triflatos de (hetero)arilo de tipo (XVI) con ayuda de un procedimiento catalizado por paladio [Synthesis 2006, (4), 594-596].

Las posibles síntesis de derivados de ácido carboxílico heterocíclico de fórmula general (V) se reproducen en el esquema de reacción 8.

15 Esquema de reacción 8



20 Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden sintetizarse entre otros a partir de derivados de metilo de fórmula general (XVIII) mediante oxidación de la función metilo. A este respecto, pueden emplearse los procedimientos ya citados en la oxidación de grupos metilo de los compuestos de estructura general (XIII).

25 Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden sintetizarse a partir de precursores de estructura general (XIX) mediante desprotonación con una base adecuada y mediante captación del correspondiente carbanión con dióxido de carbono [Journal of Medicinal Chemistry 2008, 51(4), 937-947; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(22), 6274-6279]. Son adecuadas como bases, por ejemplo, diisopropilamido de litio, n-butil-litio, sec-butil-litio y compuestos similares a estos.

30 Para el procedimiento anteriormente descrito para la síntesis de ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5), son adecuados igualmente los correspondientes heterociclos halogenados (XX). A este respecto, no se genera no obstante el carbanión mediante desprotonación, sino mediante una reacción de metalación [Angewandte Chemie, International Edition 2008, 47(2), 311-315]. Para estas reacciones de metalación, son adecuados, por ejemplo, n-butil-litio, *tert*-butil-litio y cloruro de isopropilmagnesio.

Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden transformarse igualmente a partir de precursores halogenados de estructura general (XX) con la ayuda de reacciones catalizadas por paladio conocidas en la bibliografía en los correspondientes ésteres de ácido carboxílico heterocíclicos [Russian Journal of Applied Chemistry 2007, 80(4), 571-575].

35 Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden sintetizarse además a partir de compuestos halogenados de estructura general (XX) mediante una reacción de sustitución de halógenos por cianuros y posterior hidrólisis de la función nitrilo con ácidos o bases fuertes [documento WO 2005079801].

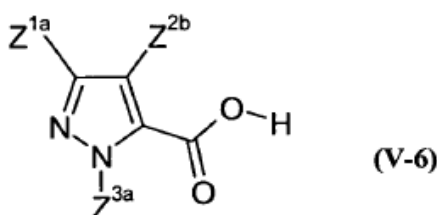
40 Los derivados de ácidos carboxílicos heterocíclicos activados como, por ejemplo, halogenuros de ácido carboxílico como se representan por la estructura general V, pueden prepararse mediante reacción de un ácido carboxílico cíclico representado por la fórmula (V-5) con reactivos de halogenación como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, etc. ["Organikum", Wiley-VCH, 22ª edición, 496 y siguientes].

Los derivados de ácidos carboxílicos activados de estructura general (II) pueden sintetizarse según procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (II-1) ["Organikum", Wiley-VCH, 22ª edición, 496 y siguientes; Chem. Ber. 1970, 788; J. Am. Chem. Soc. 1967, 5012]. Los compuestos de fórmula (II-1) son comercialmente obtenibles o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Synthesis 2006, (4), 594-596; Tetrahedron Letters 1995, 36(25), 4369-72; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(4), 1043-1046; solicitud int. PCT 9502061, Journal of Organic Chemistry 1954, 19, 357-64; WO 2001083459].

Los compuestos de estructura general III son comerciales y/o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Houben-Weyl (1992), Vol. E, 16d, 646 y siguientes; Tetrahedron Letters, 33(24), 3487-90; 1992].

Los compuestos de estructura general (V) son comerciales en general y/o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Journal of Medicinal Chemistry 2008, 51(4), 937-947; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(22), 6274-6279; Russian Journal of Applied Chemistry 2007, 80(4), 571-575; WO 2005079801; Journal of Organic Chemistry 2008, 73(9), 3523-3529; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(22), 4898-4906; US2006069270]

Los ácidos pirazolocarboxílicos de fórmula (V-6) son nuevos e igualmente objeto de la invención.



en la que, independientemente entre sí

Z^{1a} representa 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo, heptafluoro-isopropilo, nonafluoro-n-butilo, difluorometoxi, difluorometilo,

Z^{2b} representa flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2-propenilo,

Z^{3a} representa etilo, isopropilo, terc-butilo, 1-fluoro-1-metiletilo.

Los compuestos de estructura general (VI) pueden sintetizarse según procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de los compuestos de estructura general (II) [Journal of the American Chemical Society 2001, 123(34), 8177-8188; Inorganica Chimica Acta 2006, 359(6), 1912-1922].

Los compuestos de estructuras generales (X) a (XX) son comerciales y/o conocidos a partir de la bibliografía especializada pertinente.

Son conocidos agentes de oxidación para la oxidación de grupos alcohólicos (véanse, por ejemplo, reactivos de oxidación en "Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds", Mijs, de Jonge, Plenum Verlag, Nueva York, 1986; "Manganese Compounds as Oxidizing Agents in Organic Chemistry", Arndt, Open Court Publishing Company, La Salle, IL, 1981; "The Oxidation of Organic Compounds by Permanganate Ion and Hexavalent Chromium", Lee, Open Court Publishing Company, La Salle, IL, 1980). Una oxidación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de permanganatos (por ejemplo, permanganato de potasio), óxidos metálicos (por ejemplo, dióxido de manganeso, óxidos de cromo que se usan como reactivo de Collins, por ejemplo, el óxido de dipiridincromo (VI) (véase J. C. Collins *et al.*, Tetrahedron Lett. 30, 3363-3366, 1968)). Igualmente, en presencia de clorocromato de piridinio (por ejemplo, reactivo de Corey) (véanse también R. O. Hutchins *et al.*, Tetrahedron Lett. 48, 4167-4170, 1977; D. Landini *et al.* Synthesis 134-136, 1979) o tetróxido de rutenio (véanse S. -I. Murahashi, N. Komiya "Ruthenium-catalyzed Oxidation of Alkenes, Alcohols, Amines, Amides, β-Lactams, Phenols and Hydrocarbons", en: "Modern Oxidation Methods", Baekvall, Jan-Erling (Eds.), Wiley-VCH-Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004). Son igualmente adecuadas reacciones de oxidación inducidas por ultrasonidos, así como el uso de permanganato de potasio (véase J. Yamawaki *et al.*, Chem. Lett. 3, 379-380, 1983).

Para el desbloqueo/escisión del grupo protector SG, pueden usarse todos los coadyuvantes de reacción ácidos o básicos adecuados conocidos según el modo de procesamiento descrito en la bibliografía. Con el uso de grupos protectores para grupos amino de tipo carbamato, se usan preferiblemente coadyuvantes de reacción ácidos. Con el uso del grupo protector *terc*-butilcarbamato (grupo BOC), se usan por ejemplo mezclas de ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico y un diluyente adecuado como agua y/o un disolvente orgánico como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, etanol o metanol. Se prefieren mezclas de ácido clorhídrico o ácido acético con agua y/o un disolvente orgánico como acetato de etilo.

Es conocido que algunas reacciones y procedimientos de preparación son especialmente bien practicables en presencia de diluyentes o disolventes y coadyuvantes de reacción básicos o ácidos. Las mezclas de diluyentes o disolventes se pueden usar igualmente. Los diluyentes o disolventes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción sea bien agitable durante todo el procedimiento.

5 Como diluyente o disolvente para la práctica del procedimiento según la invención, se tienen en cuenta básicamente todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción específicas. Se citan como ejemplos: hidrocarburos halogenados (por ejemplo, hidrocarburos clorados como tetraetilo, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno),
 10 alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol), éteres (por ejemplo, etilpropiléter, metil-*terc*-butiléter, *n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter de óxido de etileno y/u óxido de propileno), aminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, *N*-metilmorfolina, piridina y tetrametilendiamina), hidrocarburos nitrogenados (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, *o*-nitrotolueno; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, *m*-clorobenzonitrilo), dióxido de tetrahidrotiofeno, dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido, sulfonas (por ejemplo, dimetilsulfona, dietilsulfona, dipropilsulfona, dibutilsulfona, difenilsulfona, dihexilsulfona, metiletilsulfona, etilpropilsulfona, etilisobutilsulfona y pentametilensulfona), hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos técnicos), además la denominada "gasolina
 20 blanca" con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 a 250°C, cimol, fracciones de petróleo dentro del intervalo de ebullición de 70 a 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno, ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, carbonato de dimetilo, dibutilo y etileno); amidas (por ejemplo triamida del ácido hexametilfosfórico, formamida, *N*-metilformamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dipropilformamida, *N,N*-dibutilformamida, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolidiona, *N*-formilpiperidina, *N,N'*-1,4-diformilpiperazina) y cetonas (por ejemplo, acetona, acetofenona, metiletilcetona y metilbutilcetona).

Pueden usarse como coadyuvantes de reacción básicos para la práctica del procedimiento según la invención todos los aglutinantes de ácidos adecuados. Han de citarse como ejemplos: compuestos de metales alcalinotérreos o alcalinos (por ejemplo, hidróxidos, óxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y bario), bases de amidina o bases de guanidina (por ejemplo, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD); diazabicyclo(4.3.0)noneno (DBN), diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undeceno (DBU), ciclohexiltetrabutylguanidina (CyTBG), ciclohexiltetrametilguanidina (CyTMG), *N,N,N,N*-tetrametil-1,8-naftalindiamina, pentametilpiperidina) y aminas, particularmente aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, tribencilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, triamilamina, trihexilamina, *N,N*-dimetilaniolina, *N,N*-dimetiloluidina, *N,N*-dimetil-*p*-aminopiridina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilimidazol, *N*-metilpirazol, *N*-metilmorfolina, *N*-metilhexametilendiamina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, α -picolina, β -picolina, isoquinolina, pirimidina, acridina, *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina, *N,N,N',N'*-tetraetilendiamina, quinoxalina, *N*-propildiisopropilamina, *N*-etilidiisopropilamina, *N,N'*-dimetilciclohexilamina, 2,6-lutidina, 2,4-lutidina o trietildiamina).
 30
 35
 40

Como coadyuvantes de reacción ácidos para la práctica del procedimiento según la invención pueden usarse todos los ácidos minerales (por ejemplo, ácidos halohídricos como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, así como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso o ácido nítrico), ácidos de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio (III), trifluoruro de boro o su eterato, cloruro de titanio (V), cloruro de estaño (V) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido malónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico).
 45

En caso de que en los esquemas de reacción se proporcionen grupos protectores, pueden usarse todos los grupos protectores conocidos en general. Particularmente aquellos que se describen por Greene T. W., Wuts P. G. W. en "Protective Groups in Organic Synthesis"; John Wiley & Sons, Inc. 1999, "Protection for the hydroxyl group including 1,2- and 1,3-diols".
 50

Además, son adecuados también grupos protectores del tipo de metiléter sustituido (por ejemplo metoximetiléter (MOM), metiltiometiléter (MTM), (fenildimetilsilil)metoximetiléter (SNOM-OR), benciloximetiléter (BOM-OR), para-metoxibenciloximetiléter (PMBM-OR), para-nitrobenciloximetiléter, orto-nitrobenciloximetiléter (NBOM-OR), (4-metoxifenoxi)metiléter (*p*-AOM-OR), guayacolmetiléter (GUM-OR), *terc*-butoximetiléter, 4-pentiloximetiléter (POM-OR), sililoximetiléter, 2-metoxietoximetiléter (MEM-OR), 2,2,2-tricloroetoximetiléter, bis-(2-cloroetoxi)metiléter, 2-(trimetilsilil)etoximetiléter (SEM-OR), metoximetiléter (MM-OR));
 55 del tipo de etiléter sustituido (por ejemplo, 1-etoxietiléter (EE-OR), 1-(2-cloroetoxi)etiléter (CEE-OR), 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etiléter (SEE-OR), 1-metil-1-metoxietiléter (MIP-OR), 1-metil-1-benciloxietiléter (MBE-OR), 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetiléter (MIP-OR), 1-metil-1-fenoxietiléter, 2,2,2-tricloroetiléter, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetiléter (DATE-OR), 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropiléter (HIP-OR), 2-trimetilsililetiléter, 2-(benciltio)etiléter, 2-
 60

(fenilselenil)etiléter), de un éter (por ejemplo, tetrahidropiraniéter (THP-OR), 3-bromotetrahidropiraniéter (3-BrTHP-OR), tetrahidrotiopiraniéter, 1-metoxiciclohexiléter, 2- y 4-picoliléter, 3-metil-2-picolil-*N*-oxidoéter, 2-quinolinilmetiléter (Qm-OR), 1-pirenilmetiléter, dipenilmetiléter (DPM-OR), para,para'-dinitrobenzidriléter (DNB-OR), 5-dibenzosuberiléter, trifenilmetiléter (Tr-OR), α -naftildifenilmetiléter, para-metoxifenildifenilmetiléter (MMTrOR), di(para-metoxifenil)fenilmetiléter (DMTr-OR), tri(para-metoxifenil)fenilmetiléter (TMTTr-OR), 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetiléter, 4,4',4''-tris-(4,5-dicloroftalimidofenil)metiléter (CPTTr-OR), 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metiléter (TBTr-OR), 4,4'-dimetoxi-3''-[*N*-(imidazolilmetil)]trilitéter (IDTr-OR), 4,4'-dimetoxi-3''-[*N*-(imidazolilmetil)carbamoil]trilitéter (IETr-OR), 1,1-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenildifenilmetiléter (Bmpm-OR), 9-antriléter, 9-(9-fenil)xanteniléter (Pixyl-OR), 9-(9-fenil-10-oxo)antriléter (tritolonéter), 4-metoxitetrahidropiraniéter (MTHP-OR), 4-metoxitetrahidrotiopiraniéter, 4-metoxitetrahidrotiopirani-*S,S*-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-iléter (CTMP-OR), 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-iléter (Fpmp-OR), 1,4-dioxan-2-iléter, tetrahidrofuraniléter, tetrahidrotiofuraniléter, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-iléter (MBF-OR), *terc*-butiléter, aliléter, propargiléter, para-clorofeniléter, para-metoxifeniléter, para-nitrofeniléter, para-2,4-dinitrofeniléter (DNP-OR), 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)feniléter, benciléter (Bn-OR));

del tipo de benciléter sustituido (por ejemplo, para-metoxibenciléter (MPM-OR), 3,4-dimetoxibenciléter (DMPM-OR), orto-nitrobenciléter, para-nitrobenciléter, para-halobenciléter, 2,6-diclorobenciléter, para-aminoacilbenciléter (PAB-OR), para-azidobenciléter (Azb-OR), 4-azido-3-clorobenciléter, 2-trifluorometilbenciléter, para-(metilsulfonil)benciléter (Msib-OR));

del tipo de sililéter (por ejemplo, trimetilsililéter (TMS-OR), trietilsililéter (TES-OR), triisopropilsililéter (TIPS-OR), dimetilisopropilsililéter (IPDMS-OR), dietilisopropilsililéter (DEIPS-OR), dimetilhexilsililéter (TDS-OR), *terc*-butildimetilsililéter (TBDMS-OR), *terc*-butildifenilsililéter (TBDPS-OR), tribencilsililéter, tri-para-xililsililéter, trifenilsililéter (TPS-OR), difenilmetsililéter (DPMS-OR), di-*terc*-butilmetsililéter (DTBMS-OR), tris(trimetilsilil)ililéter (sisiléter), di-*terc*-butilmetsililéter (DTBMS-OR), tris(trimetilsilil)ililéter (sisiléter), (2-hidroxiestiril)dimetilsililéter (HSDMS-OR), (2-hidroxiestiril)diisopropilsililéter (HSDIS-OR), *terc*-butilmetsililéter (TBMPS-OR), *terc*-butoxidifenilsililéter (DPTBOS-OR));

del tipo de éster (por ejemplo, éster formiato, éster benzoilformiato, éster acetato (Ac-OR), éster cloroacetato, éster dicloroacetato, éster tricloroacetato, éster trifluoroacetato, (TFA-OR), éster metoxiacetato, éster trifenilmetoxiacetato, éster fenoxiacetato, éster para-clorofenoxiacetato, éster fenilacetato, éster difenilacetato (DPA-OR), éster nicotinato, éster 3-fenilpropionato, éster 4-pentoato, éster 4-oxopentoato (levulinato) (Lev-OR), éster 4,4-(etilidentio)pentanoato (LevS-OR), éster 5-[3-bis-(4-metoxifenil)hidroximetoxifenoxi]levulinato, éster pivaloato (Pv-OR), éster 1-adamantanoato, éster crotonato, éster 4-metoxicrotonato, éster benzoato (Bz-OR), éster para-fenilbenzoato, éster 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), éster 4- (metiltiometoxi)butirato (MTMB-OR), éster 2-(metiltiometoximetil)benzoato (MTMT-OR),

del tipo de éster (por ejemplo, carbonato de metilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc-OR), carbonato de etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc-OR), carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC-OR), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC-OR), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec-OR), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc-OR), carbonato de *terc*-butilo (Boc-OR), carbonato de isobutilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo (Alloc-OR), carbonato de para-nitrofenilo, carbonato de bencilo (Z-OR), carbonato de para-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de orto-nitrobencilo, carbonato de para-nitrobencilo, carbonato de 2-dansilietilo (Dnseoc-OR), carbonato de 2-(4-nitrofenil)etilo (Npeoc-OR), carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etilo (Dnpeoc)) y

del tipo de sulfato (por ejemplo, alilsulfonato (Als-OR), metanosulfonato (Ms-OR), bencenosulfonato, tosilato (Ts-OR), 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato (Npes-OR)).

Son adecuados como catalizadores para la práctica de una hidrogenación catalítica en procedimientos según la invención todos los catalizadores de hidrogenación habituales como, por ejemplo, catalizadores de platino (por ejemplo, placa de platino, esponja de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, alambre de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, paladio coloidal, paladio-sulfato de bario, paladio-carbonato de bario, hidróxido de paladio), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney), catalizadores de rutenio, catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido, cobalto Raney), catalizadores de cobre (por ejemplo, cobre reducido, cobre Raney, cobre Ullmann). Se prefieren usar catalizadores de metales nobles (por ejemplo, catalizadores de platino y paladio o rutenio), que se depositan eventualmente sobre un portador adecuado (por ejemplo, carbono o silicio), catalizadores de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) en presencia de trifenilfosfina). Además, pueden usarse "catalizadores de hidrogenación quirales" (por ejemplo, aquellos que contienen ligandos difosfina quirales como (2*S*,3*S*)-(-)-2,3-bis(difenilfosfina)butano [(*S,S*)-Chiraphos] o (R)-(+)-2,2'- o (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftalina [R(+)-BINAP o S(-)-BINAP]), con lo que la proporción de un isómero en la mezcla isomérica se eleva o la generación del otro isómero se reprime casi completamente.

La preparación de sales de los compuestos según la invención se realiza según procedimientos estándares. Son sales de adición de ácido representativas, por ejemplo, aquellas que se forman mediante reacción con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido butírico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido canfórico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido esteárico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido cinámico, ácido valérico, ácido pícrico, ácido benzoico u ácidos sulfónicos orgánicos como ácido

metanosulfónico y ácido 4-toluenosulfónico.

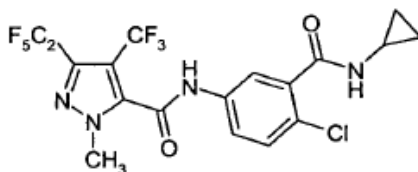
Son también representativas sales de los compuestos según la invención que se forman a partir de bases orgánicas como, por ejemplo, piridina o trietilamina, o aquellas que se forman a partir de bases inorgánicas como, por ejemplo, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, litio, calcio, magnesio o bario, cuando los compuestos de fórmula general (I) presentan uno de dichos elementos estructurales adecuados para esta formación de sal.

Son conocidos procedimientos de síntesis para la síntesis de *N*-óxidos y *terc*-aminas heterocíclicos. Pueden obtenerse con peroxiácidos (por ejemplo, ácido peracético y ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno), hidroperóxidos de alquilo (por ejemplo, hidroperóxido de *terc*-butilo), perborato de sodio y dioxiranos (por ejemplo, dimetildioxirano). Estos procedimientos se describen, por ejemplo, por T. L. Gilchrist, en "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 7, pág. 748-750, 1992, S. V. Ley, (Ed.), Pergamon Press; M. Tisler, B. Stanovnik, en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 3, pág. 18- 20, 1984, A. J. Boulton, A. McKillop, (Eds.), Pergamon Press; M. R. Glimmert, B. R. T. Keene en "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 43, pág. 149-163, 1988, A. R. Katritzky, (Ed.), Academic Press; M. Tisler, B. Stanovnik, en "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 9, pág. 285-291, 1968, A. R. Katritzky, A. J. Boulton (Eds.), Academic Press; G. W. H. Cheeseman, E. S. G. Werstiuk en "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 22, pág. 390-392, 1978, A. R. Katritzky, A. J. Boulton, (Eds.), Academic Press.

Parte experimental

Procedimiento de síntesis A

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-1) Amida del ácido *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

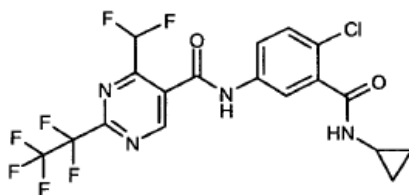


Se suspenden 560 mg (1,79 mmol) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5-carboxílico en 10 ml de diclorometano. Se enfría la suspensión a 0°C y a continuación se mezcla consecutivamente con 0,02 ml de *N,N*-dimetilformamida y 188 µl (2,15 mmol) de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla de reacción primero durante 0,5 h a 0°C y entonces durante 3 horas a temperatura ambiente. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se usa el cloruro del ácido 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico generado sin procesamiento adicional para la siguiente etapa de síntesis.

Se disuelven 95,3 mg (0,45 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida, 3,7 mg (0,03 mmol) de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina en 2,5 ml de acetato de etilo. Se enfría la solución con baño de hielo a 0°C y se mezcla con 158 µl (0,91 mmol) de *N*-etil-diisopropilamina. Se suspenden 100 mg (0,30 mmol) de cloruro del ácido 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 2,5 ml de acetato de etilo y se añaden entonces a la solución de reacción enfriada. Se calienta a 50°C la mezcla de reacción durante 4 horas y a continuación se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la solución de reacción con 10,0 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica tres veces con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con lejía de sosa 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 151 mg de amida del ácido *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (97%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 9,35 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,94 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,58 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,34; masa (m/z) = 505 [M+H]⁺.

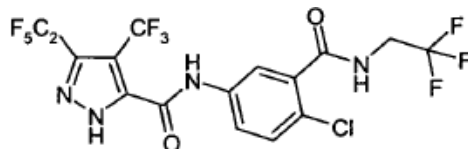
Ejemplo (Ib-27) N-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)-pirimidin-5-carboxamida

5 Se mezclan en 10 ml de diclorometano 467 mg de ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico con dos gotas de *N,N*-dimetilformamida y se enfría a 0°C. Después de la adición gota a gota de 167 µl de dicloruro del ácido oxálico, se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra. Se obtiene el producto bruto cloruro de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carbonilo.

10 Se disuelven en 2 ml de acetato de etilo 63 mg (0,3 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida y 3,1 mg (0,025 mmol) de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina. Se enfría la solución con un baño de hielo a 0°C y se mezcla con 96,9 mg (750 µmol) de *N*-etil-diisopropilamina. Se disuelven o suspenden 77,6 mg (0,25 mmol) de cloruro de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carbonilo (se usa como producto bruto) en 2 ml de acetato de etilo absoluto y se añaden entonces a la solución de reacción enfriada. Se calienta la mezcla de reacción durante 4 horas a 50°C y a continuación se vuelve a agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la solución de reacción con 8 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con ácido clorhídrico 1 M, una vez con lejía de sosa 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 112 mg de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxamida (92%) en forma de un sólido blanco.

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-Cl₆): δ = 10,91 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 2,84 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,92; masa (m/z) = 485 [M+H]⁺.

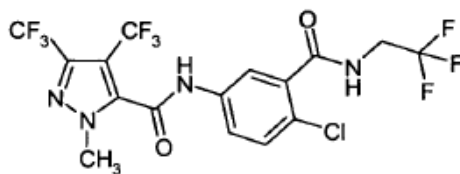
Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-124) N-[4-Cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil]-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

25 Se suspenden 250 mg (0,84 mmol) de ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico en 5,0 ml de diclorometano y se mezclan consecutivamente con una gota de *N,N*-dimetilformamida y 219 µl (2,52 mmol) de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos a reflujo. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se usa el producto generado cloruro de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo sin procesamiento adicional para la siguiente etapa de síntesis.

30 Se mezcla una suspensión de 212 mg (0,84 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida y 168 mg (1,26 mmol) de cianuro de plata (I) en 5,0 ml de diclorometano con una solución de 265 mg (0,84 mmol) de cloruro de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo en 3,0 ml de diclorometano y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión a continuación por gel de sílice y se eluye el producto con una mezcla de diclorometano y metanol (1:1). Se retiran los disolventes a presión reducida en rotavapor y se recoge el producto bruto obtenido con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica consecutivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución sat. de cloruro de sodio. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en rotavapor a presión reducida. Se tritura entonces el producto bruto con una mezcla de diclorometano, metil-*tert*-butiléter y ciclohexano (1:1:1). El producto bruto obtenido a partir de las aguas madre se purifica a continuación mediante HPLC preparativa. De este modo, se obtuvieron 49 mg de *N*-[4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil]-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (11%) en forma de un sólido incoloro.

40 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo d₃): δ = 9,09 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 4,03-4,12 (m, 2H) ppm.

45 HPLC-EM^a): logP = 3,26; masa (m/z) = 533 [M+H]⁺.

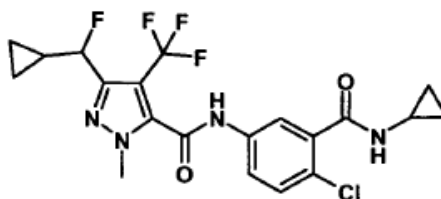
Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-125) *N*-[4-Cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil]-1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

5 Se suspenden 50 mg (0,19 mmol) de ácido 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 5,0 ml de diclorometano y se mezclan consecutivamente con una gota de *N,N*-dimetilformamida y 50 μ l (2,52 mmol) de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos a reflujo. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se usa el producto cloruro de 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo generado sin procesamiento adicional para la siguiente etapa de síntesis.

10 Se mezcla una suspensión de 53 mg (0,21 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida y 38 mg (0,29 mmol) de cianuro de plata (I) en 5,0 ml de diclorometano con una solución de 53 mg (0,19 mmol) de cloruro de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo en 3,0 ml de diclorometano y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra a continuación la suspensión por gel de sílice y se eluye el producto con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:1). Se lava la fase orgánica consecutivamente tres veces con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con lejía de sosa 1 M y una vez con solución sat. de cloruro de sodio. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en rotavapor a presión reducida. Se tritura entonces el producto bruto con ciclohexano, se decanta el ciclohexano y se seca el producto a vacío. De este modo, se obtuvieron 63 mg de *N*-[4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil]-1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (66%) en forma de un sólido beis.

20 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo d₃): δ = 9,10 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 4,02-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,25; masa (m/z) = 497 [M+H]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-233) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-3-[ciclopropil(fluoro)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

25 Se añaden 515 mg (1,86 mmol) de cloruro de 4-(4,6-dimetioxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio a una solución de 410 mg (1,55 mmol) de ácido 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico y 327 mg (1,55 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida en tetrahidrofurano (10 ml) y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción, se extrae con diclorometano y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a vacío, se lava el sólido con diclorometano y se obtienen 308 mg de (*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (44%).

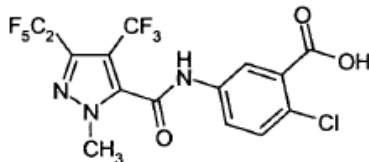
30 RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ = 11,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,02 (d a, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,51 (m, 3H), 0,44 (m, 2H), 0,20 (m, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,00; masa (m/z) 439 [M-H₂O+H]⁺.

35 A partir de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida, se prepara *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-3-[ciclopropil(fluoro)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida análogamente a la preparación de 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

40 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-Cl₆): δ = 11,10 (s, 1H), 8,34 (d a, 1H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 4,87 (dd, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 1,60-1,65 (m, 1H), 0,67-0,76 (m, 5H), 0,51-0,55 (m, 2H), 0,34-0,39 (m, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,76; masa (m/z) 439 [M-F+H]⁺.

Procedimiento de síntesis B**Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-2) Ácido 2-cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)benzoico**

5 Se disuelven 6,74 g (36,3 mmol) de 5-amino-2-clorobenzoato de metilo, 0,22 g (1,8 mmol) de 4-*N*-dimetilaminopiridina y 9,49 ml (54,4 mmol) de *N*-etilidiisopropilamina en 50,0 ml de acetato de etilo y se enfrían a 0°C. Se añade a esta mezcla de reacción una solución de 6,0 g (18,1 mmol) de cloruro del ácido 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 100 ml de acetato de etilo durante una hora. Después de terminada la adición, se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la
 10 mezcla de reacción con 250 ml de acetato de etilo y se lava la fase orgánica a continuación tres veces, cada vez con 100 ml de ácido clorhídrico 1 M, tres veces con lejía de sosa 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se obtienen 8,0 g de una mezcla de 2-cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)benzoato de metilo y 5-(bis-{{[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)-2-clorobenzoato de metilo en proporción 6:4.

15 2-Cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)benzoato de metilo:

HPLC-EM^a): logP = 4,05; masa (m/z) = 480 [M+H]⁺.

5-(Bis-{{[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)-2-clorobenzoato de metilo:

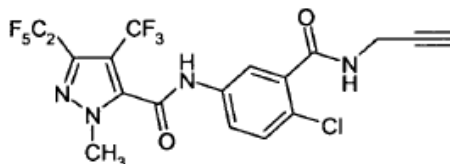
HPLC-EM^a): logP = 5,85; masa (m/z) = 790 [M-H+H₂O]⁻.

20 Se suspenden 8,0 g de la mezcla de productos de la síntesis de 2-cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)benzoato de metilo en 150 ml de metanol y se mezclan entonces con 15,6 ml de lejía de sosa 2 M. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y se añade entonces lentamente gota a gota a una mezcla de 150 ml de ácido clorhídrico 1 M y 250 ml de hielo. Después de terminada la adición, se vuelve a agitar durante una hora. Se separa por filtración el precipitado blanco formado y se lava con agua fría. Después de secar el sólido a vacío de bomba de aceite, se suspende éste en 50 ml de acetato de
 25 etilo caliente y a continuación se vuelve a precipitar mediante la adición lenta de 500 ml de ciclohexano. Se separa por filtración el precipitado y se seca. Se obtienen 4,55 g de ácido 2-cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)benzoico (54%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 9,17 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm.

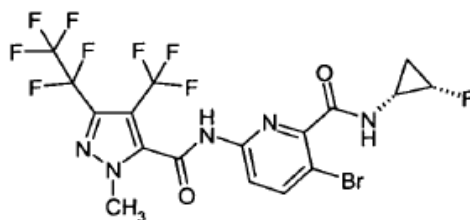
HPLC-EM^a): logP = 3,22; masa (m/z) = 466 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-3) *N*-[4-cloro-3-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida**



35 Se suspenden 70 mg (0,15 mmol) de ácido 2-cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)benzoico en 2,0 ml de diclorometano y a continuación se mezclan consecutivamente con 20,3 mg (0,15 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol, 28,8 mg (0,20 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 52,3 μl (0,30 mmol) de *N*-etilidiisopropilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos a temperatura ambiente y se mezcla a continuación con 13,4 μl (0,20 mmol) de propargilamina. Se agita después la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y se concentra entonces en rotavapor a presión reducida. Se purifica el producto bruto a continuación mediante HPLC preparativa (C18, Saphir 110, 5 μm, 20 x 125
 40 mm; gradiente: 0-1,5 min 94% de agua, 5% de acetonitrilo, 1% de ácido fórmico, 1,5-6,0 min de gradiente lineal de 4% de agua, 95% de acetonitrilo, 1% de ácido fórmico, 6,0-14,0 min 4% de agua, 95% de acetonitrilo, 1% de ácido fórmico). Se obtienen 57 mg de *N*-[4-cloro-3-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (75%) en forma de un sólido blanco.

HPLC-EM^b): logP = 3,11; masa (m/z) = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-127) N-{3-Bromo-[2-(1R,2S)-2-fluorocicloprop-1-ilcarbamoil]pirid-6-il}-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 Se añaden 528 mg (1,59 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo y una suspensión de 214 mg de cianuro de plata (I) en 13,4 ml de acetonitrilo a una solución de 369 mg (1,59 mmol) de 6-amino-3-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (véase el documento WO 2008/084717) en 13,4 ml de diclorometano. A continuación, se agita la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se filtra la mezcla de reacción y se extrae la mezcla de disolventes a vacío. Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 302 mg de 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo (34%).

HPLC-EM^a): logP = 4,06; masa (m/z) = 527 [M+H]⁺.

15 Se suspenden 425 mg (0,80 mmol) de 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo en 13,6 ml de metanol y se mezclan entonces con 0,60 ml de lejía de sosa 2 M. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 50°C. Después, se recoge la preparación de reacción en acetato de etilo y se agita una vez frente a ácido clorhídrico 1 M. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a vacío. Se obtienen 360 mg de ácido 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxílico (65%; pureza: 75%) que puede usarse sin purificación adicional para las reacciones siguientes.

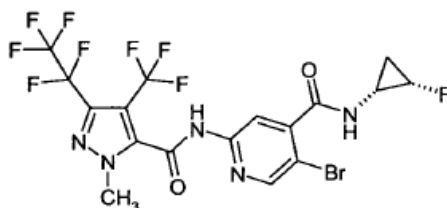
20 HPLC-EM^a): logP = 2,78; masae (m/z) = 513 [M+H]⁺.

25 Se suspenden 400 mg (783 μmol) de ácido 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxílico en 36 ml de diclorometano y a continuación se mezclan consecutivamente con 193 mg (783 μmol) de (1R,2S)-4-metilbencenosulfonato de 2-fluorociclopropanaminio, 387 mg (1,02 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y 388 μl (2,35 mmol) de N-etildisopropilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 30 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se lava la preparación de reacción consecutivamente con ácido clorhídrico 1 M y una solución de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 228 mg de N-{3-bromo-[2-(1R,2S)-2-fluorocicloprop-1-ilcarbamoil]pirid-6-il}-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (51%).

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ = 8,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,18 (s a, 1H), 1,15-1,21 (m, 2H) ppm.

RMN-¹³C (600 MHz, DMSO-d₆; 328K): δ = 147,5; 143,9; 140,0; 121,5; 118,8; 108,8; 82,1; 69,8; 53,4; 38,9; 25,0; 11,4 ppm.

35 HPLC-EM^a): logP = 3,29; masa (m/z)= 568, 570 [M+1]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-128) 5-Bromo-N-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinamida

40 Se realiza la reacción con 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo (véase el documento WO 2006/020830; bromación de 2-aminoisonicotinato de metilo) análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo Ik-127 usando:

- 5 738 mg (3,19 mmol) de 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo en
26,8 ml de diclorometano,
1056 mg (3,19 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo,
428 mg de cianuro de plata (I) en
26,8 ml de acetonitrilo.

Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 250 mg de 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinato de metilo (15%).

HPLC-EM^a): logP = 4,04; masa (m/z) = 527 [M+H]⁺.

- 10 La siguiente escisión de éster se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

335 mg (0,82 mmol) de 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinato de metilo,
15,2 ml de metanol,
1,24 ml de lejía de sosa 2 M.

- 15 Se obtienen 380 mg de ácido 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico (al 85%), que puede usarse sin purificación adicional para las reacciones siguientes.

HPLC-EM^a): logP = 2,85; masa (m/z) = 513 [M+H]⁺.

La reacción de ácido 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 20 100 mg (196 μmol) de ácido 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico, 9,0 ml de diclorometano, 48,3 mg (196 μmol) de (1*R*,2*S*)-4-metilbencenosulfonato de 2-fluorociclopropanamino, 96,6 mg (254 μmol) de HATU, 0,097 ml (587 μmol) de base de Hünig.

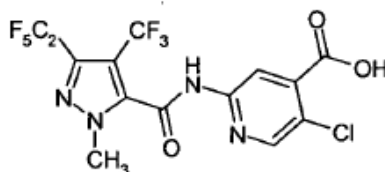
- 25 El residuo restante se purifica en primer lugar mediante cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 89,4 mg de 5-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinamida (80%).

RMN-¹H (600 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 9,65 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,88 (s a, 1H), 1,01-1,22 (m, 2H) ppm.

RMN-¹³C (600 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 157,5; 151,8; 150,7; 148,3; 137,1; 114,2; 113,4; 111,2; 70,8; 39,6; 26,4; 12,2 ppm.

- 30 HPLC-EM^a): logP = 3,19; masa (m/z) = 568, 570 [M+]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-129) Ácido 5-cloro-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico



- 35 Se agitan 1,50 g (9,85 mmol) de 2-aminoisonicotinato de metilo (obtenible comercialmente) en 15 ml de dimetilformamida y se mezclan a una temperatura de -18°C en porciones con 1,83 g (13,8 mol) de *N*-clorosuccinimida. Después, se vuelve a agitar durante 1 hora a -18°C. Para el procesamiento, se recoge la preparación de reacción total en acetato de etilo y se agita frente a una solución acuosa de tiosulfato de sodio. A continuación, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se purifica el
40 residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 383 mg de 2-amino-5-cloroisonicotinato de metilo (16%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,25 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,30; masa (m/z) = 187 [M+H]⁺.

Además, se aislaron también 500 mg de 2-amino-3,5-dicloroisonicotinato de metilo (23%) como producto secundario.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (s, 1H), 6,62 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,75; masa (m/z) = 221 [M+]⁺.

La reacción con 2-amino-5-cloroisonicotinato de metilo se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 5 601 mg (3,21 mmol) de 2-amino-5-cloroisonicotinato de metilo en
 28,0 ml de diclorometano,
 1064 mg (3,21 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo,
 431 mg de cianuro de plata (I) en 28,0 ml de acetonitrilo.

- 10 Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 563 mg de 5-cloro-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinato de metilo (36%).

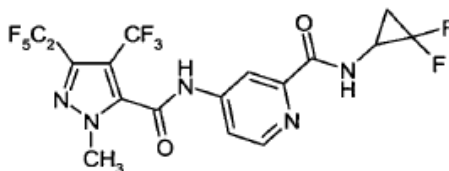
Se realiza la siguiente separación de éster análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 15 563 mg (1,17 mmol) de 5-cloro-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinato de metilo,
 15,3 ml de metanol,
 1,57 ml de lejía de sosa 2 M.

- 20 Se obtienen 542 mg de ácido 5-cloro-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico (97%, pureza: 98%), que puede usarse sin purificación adicional para reacciones posteriores.

HPLC-EM^a): logP = 2,82; masa (m/z) = 467 [M+1]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-130) *N*-[2-(2,2-Difluorocicloprop-1-il-carbamoil)pirid-4-il]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



- 25 La reacción con 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (véase el documento WO 2001/074788) se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 486 mg (3,19 mmol) de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo en
 26,8 ml de diclorometano,
 1056 mg (3,19 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo,
 428 mg de cianuro de plata (I) en
 26,8 ml de acetonitrilo.

El residuo restante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 984 mg de 4-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo (69%).

- 35 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,67 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,01; masa (m/z) = 447 [M+H]⁺.

La siguiente escisión de éster se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 40 900 mg (2,01 mmol) de 4-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo,
 25,0 ml de metanol,
 1,51 ml de lejía de sosa 2 M.

Se obtienen 807 mg de ácido 4-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxílico (58%; pureza: 63%), que puede usarse para reacciones posteriores.

HPLC-MS^a): logP = 2,06; masa (m/z) = 433 [M+H]⁺.

La reacción de ácido 4-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)piridin-2-carboxílico se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 5 150 mg (347 μ mol) de ácido 4-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)piridin-2-carboxílico,
 13,5 ml de diclorometano,
 85,8 mg (1,50 mmol) de 2,2-difluorociclopropilamina,
 171,4 mg (451 μ mol) de HATU,
 172 μ l (587 μ mol) de base de Hünig.

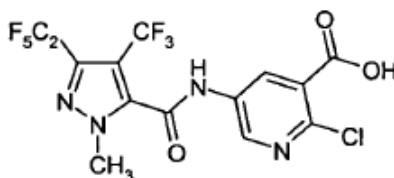
- 10 El residuo restante se purifica en primer lugar mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente) y a continuación mediante HPLC preparativa con la mezcla de fases móviles de acetona:agua (neutra). Se obtienen 68 mg de *N*-[2-(2,2-difluorocicloprop-1-ilcarbamoil)pirid-4-il]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (38%).

RMN-¹H (600 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 9,55 (s a, 2H), 8,31 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,47 (s a, 1H), 1,64-1,93 (m, 2H) ppm.

- 15 RMN-¹³C (600 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 166,0; 157,8; 151,6; 150,9; 146,6; 140,4; 137,2; 121,8; 119,6; 117,2; 112,8; 112,7; 111,2; 109,6; 39,8; 31,3; 18,1 ppm.

HPLC-MS^a): logP = 3,59; masa (m/z) = 508 [M+H]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-131) Ácido 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)nicotínico



- 20 La reacción con 5-amino-2-cloronicotinato de metilo (véase el documento WO 2006/050506) se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 25 601 mg (3,21 mmol) de 5-amino-2-cloronicotinato de metilo en
 28,0 ml de diclorometano,
 1,06 g (3,19 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo,
 431 mg de cianuro de plata (I) en
 28,0 ml de acetonitrilo.

- 30 El residuo restante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 980 mg de 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazo-5-il]carbonil)amino)nicotinato de metilo (62°C0).

RMN de la correlación ¹H/¹³C (HMQC) (600 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (s, 3H) ppm.

RMN-¹³C (600 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 164,2; 156,3; 143,5; 143,3; 140,2; 135,5; 134,0; 131,0; 126,6; 120,8; 118,3; 110,1; 109,6; 53,4; 39,3 ppm.

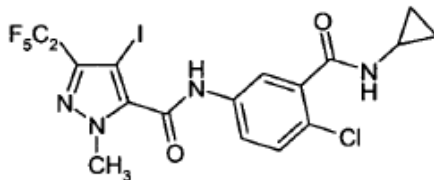
- 35 HPLC-EM^a): logP = 3,70; masa (m/z) = 481 [M+H]⁺.

La siguiente escisión de éster se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 40 940 mg (1,95 mmol) de 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)nicotinato de metilo,
 32,8 ml de metanol,
 2,93 ml de lejía de sosa 2 M.

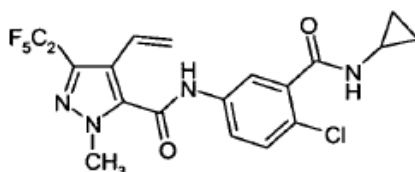
Se obtienen 912 mg de ácido 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)piridin-3-carboxílico (96%; pureza: 96%), que puede usarse sin purificación adicional para reacciones posteriores.

HPLC-EM^a): logP = 2,27; masa (m/z) = 467 [M+H]⁺.

Procedimiento de síntesis C**Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-4) N-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxamida**

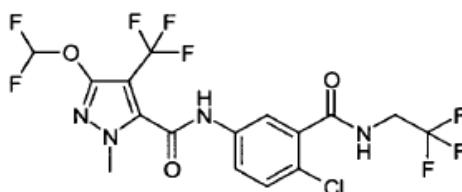
- 5 Se añaden gota a gota 0,49 g (2,34 mmol) de 4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)anilina disueltos en 0,5 ml de dioxano una solución de 1,28 g (2,34 mmol) de ácido 4-yodo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazolcarboxílico y 0,54 g (2,81 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida en 20 ml de dioxano y se agita la mezcla de reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Se separa por destilación la mayor parte del dioxano a presión reducida en rotavapor y se mezcla el residuo con 20 ml de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se lava a continuación la fase orgánica tres veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente por destilación en rotavapor a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 0,70 g de N-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxamida (53%) en forma de aceite.
- 10
- 15 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 8,84 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,80 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,77 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,16; masa (m/z) = 563 [M+H]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-5) N-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-etenil-1H-pirazol-5-carboxamida

- 20 Se añaden consecutivamente 18,5 mg (0,016 mmol) de tetraquis(trifenilfosfino)paladio, 0,044 g (0,320 mmol) de carbonato de potasio en 1 ml de agua, así como 0,077 g (320 μmol) de complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina a una solución de 180 mg (0,32 mmol) de amida del ácido N-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxílico del ejemplo Ik-4 en 3 ml de dimetoxietano y se calienta la mezcla de reacción durante 20 horas a reflujo. Se retira por destilación totalmente el disolvente en rotavapor a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo; gradiente: 2 horas de 0% a 100% de acetato de etilo). Se obtienen 0,107 g de N-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-etenil-1H-pirazol-5-carboxamida (70%) en forma de aceite.
- 25
- 30 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 8,78 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,79-6,71 (m, 2H), 5,46 (m, 1H), 5,43 (m, 1H) 3,99 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,11; masa (m/z) = 463 [M+H]⁺.

Ejemplo de acuerdo con la invención (Ik-126) N-{4-Cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil}-3-(difluorometoxi)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 35 Se disponen 36,2 mg (0,19 mmol) de yoduro de cobre (I) y 8,8 mg (0,15 mmol) de fluoruro de potasio en un vial calentado en atmósfera de argón y se añaden 4 ml de N,N-dimetilformamida y 70,0 mg (0,12 mmol) de N-{4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil}-3-(difluorometoxi)-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida y 36,0 mg (254 μmol) de trifluorometiltrimetilsilano. Se desgasifica la mezcla de reacción con ultrasonidos, se purga con argón y se

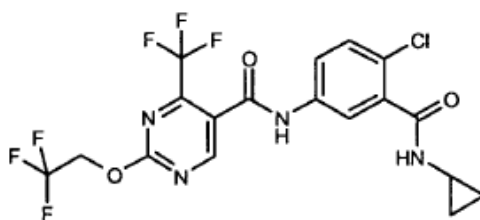
calienta el vial cerrado durante 2 horas a 80°C. Se vierte la solución de reacción sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, se obtienen 8,00 mg de *N*-[4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoi]fenil]-3-(difluorometoxi)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (13%).

- 5 RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-*d*₆): δ = 11,18 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,01; masa (m/z) 495 [M+H]⁺.

Procedimiento de síntesis D

- 10 **Ejemplo (Ib-2) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-trifluorometil]-pirimidin-5-carboxamida**



Se acoplan ácido 2-cloro-4-trifluorometil-5-pirimidincarboxílico y 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida según el procedimiento descrito en el procedimiento de preparación A. Se obtiene 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,35 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,55 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,36; masa (m/z) = 419 [M+H]⁺.

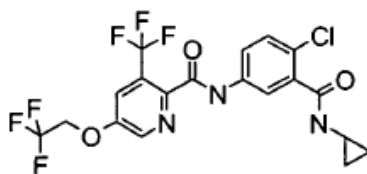
- 20 Se disuelven en 5 ml de acetonitrilo 105 mg (250 μmol) de 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida y 67,5 mg (675 μmol) de trifluoroetanol. Se añaden en porciones a -5°C 64,5 mg (575 μmol). Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y se mezcla entonces con 5 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se extrae la fase acuosa dos veces con 5 ml de acetato de etilo, se seca entonces sobre sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2/1). Se obtienen 60 mg de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-trifluorometil]pirimidin-5-carboxamida (50%) en forma de un sólido blanco.

- 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,78 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,76; masa (m/z) = 483 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

- 30 **Ejemplo (Ii-7) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)-piridin-2-carboxamida**



- 35 Se acoplan ácido 5-cloro-3-trifluorometilpiridin-2-carboxílico y 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida según el procedimiento descrito en el procedimiento de preparación A. Se obtienen 5-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-*d*₆): δ = 10,80 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

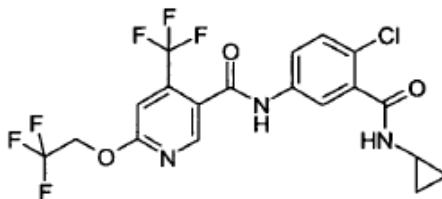
HPLC-EM^a): logP = 2,55; masa (m/z) = 418 [M+H]⁺.

Análogamente a la preparación de (**1b-2**), se sintetiza a partir de 5-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y 2,2,2-trifluoroetanol con adición de 0,2 equivalentes de 18-corona-6*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

5 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 9,78 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,90 (s a, 1H), 4,77 (c, 2H), 2,83 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,58 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,90; masa (m/z) = 482 [M+H]⁺.

Ejemplo (1j-l) N-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)-piridin-3-carboxamida



10 Se acoplan ácido 2-cloro-4-trifluorometilpiridin-5-carboxílico y 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida según el procedimiento descrito en el procedimiento de preparación A. Se obtiene 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-4-(trifluorometil)piridin-5-carboxamida.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,80 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

15 HPLC-EM^a): logP = 2,35; masa (m/z) = 418 [M+H]⁺.

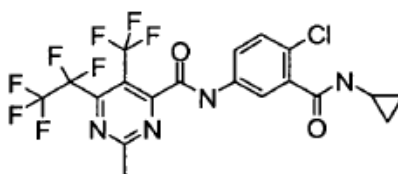
Análogamente a la preparación de (**1b-2**), se sintetiza *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida a partir de 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-4-(trifluorometil)piridin-5-carboxamida y 2,2,2-trifluoroetanol.

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,62 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 5,13 (c, 2H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,02; masa (m/z) = 482 [M+H]⁺.

Procedimiento de síntesis F

Ejemplo (1a-l) N-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida



25 Se disponen en un matraz calentado 975 mg (3,02 mmol) de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida, 833 mg (6,03 mmol) de carbonato de potasio, 287 mg (1,51 mmol) de yoduro de cobre y tamices moleculares en atmósfera de argón. A continuación, se añaden gota a gota 795 mg (3,02 mmol) de 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo, 429 mg (3,02 mmol) de *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina y 5 ml de tolueno. Se agita la mezcla de reacción en microondas durante 45 min a 100°C y se diluye entonces con acetato de etilo, se filtra por Celite y se concentra en rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1/5). Se obtienen 0,16 g de 2-cloro-5-([2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)amino]benzoato de etilo (al 10%) en forma de sólido beis.

35 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05 (d, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 4,36 (c, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,33 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 4,55; masa (m/z) = 506 [M+H]⁺.

40 Se añaden 32 mg (1,22 mmol) de hidróxido de litio a un solución de 142 mg (0,28 mmol) de 2-cloro-5-([2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)amino]benzoato de etilo en una mezcla de tetrahidrofuran-agua 1:1. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se acidifica y se evapora. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 1 M, se seca y se concentra. Se obtienen 94 mg

de ácido 2-cloro-5-([2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)amino)benzoico (70%).

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 9,36 (s a, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 2,87 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,30; masa (m/z) = 478 [M+H]⁺.

- 5 Se mezclan en 10 ml de diclorometano 94 mg (0,19 mmol) de ácido 2-cloro-5-([2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)amino)benzoico con dos gotas de *N,N*-dimetilformamida y se enfría a 0°C. Después de la adición de 0,05 ml de dicloruro de ácido oxálico, se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra.

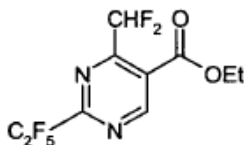
- 10 ^a) Nota sobre la determinación de los valores de logP y de detección de masas: la determinación de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C18). Agilent 1100 LC-System; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 μm; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,09% de ácido fórmico); gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 4,25 min, y entonces 95% de acetonitrilo durante otros 1,25 min; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza mediante un sistema Agilent MSD-System.

- 15 ^b) Nota sobre la determinación de los valores de logP y de detección de masas: la detección de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna en fase inversa (C18). HP 1100; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 μm; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,08% de ácido fórmico); gradiente lineal de 5% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 1,70 min, y entonces 95% de acetonitrilo durante otro 1,00 min; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza mediante el detector de masas Micromass ZQ2000 de la compañía Waters.
- 20

Con la ayuda de los procedimientos de síntesis A a E anteriormente descritos, se sintetizaron los compuestos indicados en las Tablas 1-6.

Preparación de los compuestos de partida

- 25 4-(Difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



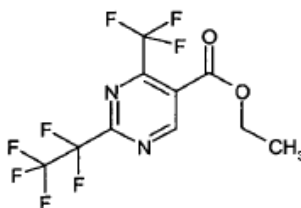
- 30 Se agita durante 4 días a reflujo una mezcla de 1,62 g (10 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida y 2,22 g (10 mmol) de 2-(etoximetileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (para la preparación, véase el documento WO 2005/123690) en 10 ml de etanol después de la adición de 0,68 g (10 mmol) de etilato de sodio. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo con 10 ml de agua y se extrae con 10 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas sucesivamente con 5 ml de agua y 5 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. Después de la purificación cromatográfica con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, se obtienen 1,26 g de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (40%) en forma de un sólido blanco.

- 35 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,58 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,38 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,42; masa (m/z) = 321 [M+H]⁺.

Se obtuvieron de igual modo:

2-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida

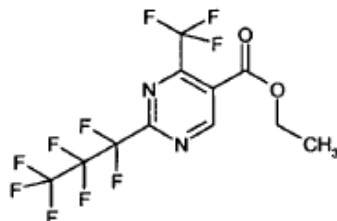


40

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,66 (s, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,86; masa (m/z) = 339 [M+H]⁺.

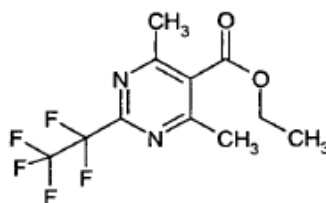
2-(Heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo y 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanimidamida.



5 RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ = 9,68 (s, 1H), 4,46 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 4,32; masa (m/z) = 389 [M+H]⁺.

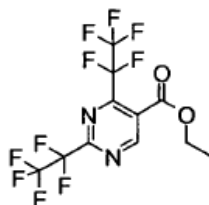
4,6-Dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de (2E)-2-acetil-3-etoxibut-2-enoato de etilo (para la preparación, véase Journal of Medicinal Chemistry **2006**, 49, 6351) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida



10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,46 (c, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,68; masa (m/z) = 299 [M+H]⁺.

2,4-Bis(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetilen)-4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxopentanoato de etilo (preparación análoga al documento WO 2005/123690) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida.

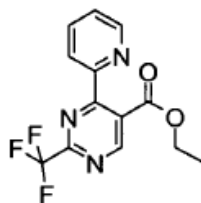


15

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,68 (s, 1H), 4,46 (c, 2H), 1,35 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 4,41; masa (m/z) = 389 [M+H]⁺.

4-(Piridin-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 3-etoxi-2-(piridin-2-ilcarbonil)acrilato de etilo (preparación análoga al documento WO 2005/123690) y 2,2,2-trifluoropropanimidamida

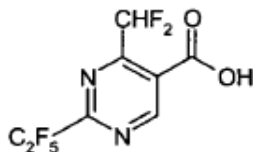


20

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,28 (s, 1H), 8,69-8,71 (m, 1H), 8,27-8,30 (m, 1H), 8,09 (dt, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 4,31 (c, 2H), 1,18 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 3,09; masa (m/z) = 298 [M+H]⁺.

25 El 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo puede sintetizarse análogamente a las instrucciones de Bioorg. Med. Chem. Letters 2005, 15, 4898.

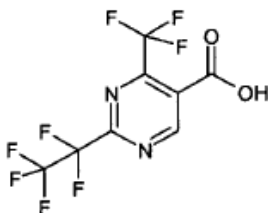
Ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico

- 5 Se disuelven en 4 ml de etanol 1,15 g (3,59 mmol) de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo. Se añaden 5,39 ml (10,8 mmol) de lejía de sosa 2 M y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se ajusta a pH 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. Se separa por filtración con succión el sólido generado, se lava con poco agua y se tritura con ciclohexano. Se obtienen 870 mg de ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico (83%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,55 (s, 1H), 7,58 (t, 1H) ppm.

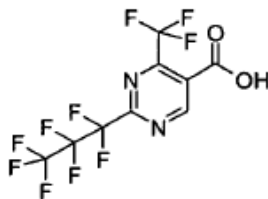
HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z) = 293 [M+H]⁺.

- 10 Se obtuvieron de igual modo:

Ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

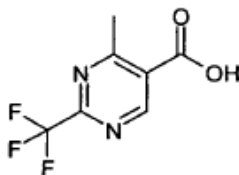
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,40 (s, 1H) ppm.

- 15 HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z) = 311 [M+H]⁺.

Ácido 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,50 (s, 1H) ppm.

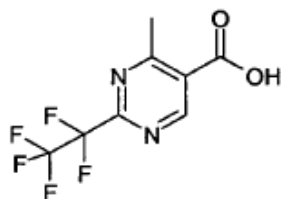
- 20 HPLC-EM^a): logP = 2,23; masa (m/z) = 361 [M+H]⁺.

Ácido 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,19 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,26; masa (m/z) = 207 [M+H]⁺.

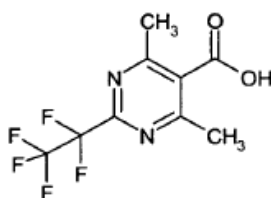
Ácido 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,25 (s, 1H) ppm.

5 HPLC-EM^a): logP = 1,97; masa (m/z)= 257 [M+H]⁺.

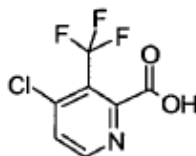
Ácido 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,58 (s, 6H) ppm.

10 HPLC-EM^a): logP = 1,63; masa (m/z)= 271 [M+H]⁺.

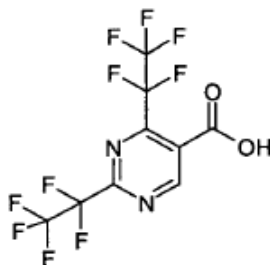
El ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico se preparó análogamente a la referencia bibliográfica European Journal of Organic Chemistry **2004**, 18, 3793 a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,13 (d, 1H), 9,07 (d, 1H) ppm.

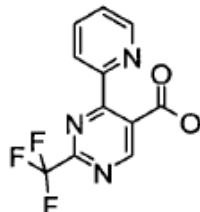
15 HPLC-EM: logP = 1,16; masa (m/z)= 226 [M+H]⁺.

Ácido 2,4-bis(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2,4-bis(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



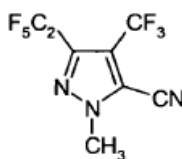
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,56 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP = 2,24; masa (m/z)= 361 [M+H]⁺.

Ácido 4-(piridin-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,27 (s, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H) ppm.

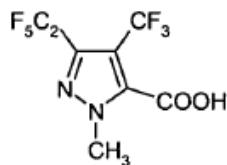
5 HPLC-EM: logP = 1,50; masa (m/z) = 270 [M+H]⁺.

5-Ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol

10 Se suspenden 42,0 g (147 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol [para la síntesis, véase Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 1990, (11), 2583-9] y 11,5 g (235 mmol) de cianuro de sodio en 150 ml de acetonitrilo y a continuación se calienta a temperatura de reflujo en atmósfera de gas protector. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 300 ml de agua destilada y 300 ml de dietiléter. Se extrae la fase acuosa tres veces con dietiléter. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y a continuación se filtra. Se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida y se destila fraccionadamente a vacío el residuo así obtenido. Se obtienen 37,0 g de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (al 82%) en forma de un líquido incoloro (p.e. 74°C/1 kPa).

15 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,11 (s, 3H) ppm.

CG-EM: tiempo de retención: 2,67 min; masa (m/z) = 224 [M]⁺.

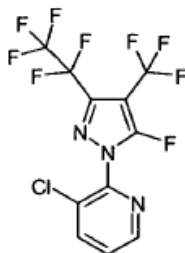
Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxílico

20 Se calientan 11,0 g (37,5 mmol) de 5-ciano-1-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol, 22 ml de lejía de sosa al 50% y 7,0 ml de agua destilada en baño de aceite hasta que se funde el sólido. Se agita la mezcla de reacción a continuación durante una noche (temperatura del baño de aceite 100°C). Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 150 ml de hielo. Se agita después durante 25 30 minutos y se separa el sólido por filtración. Se lava el sólido con un poco de agua y se seca entonces a vacío de bomba de aceite. Se obtienen 11,2 g (95%) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,08 (s, 3H) ppm

HPLC-EM^a): logP = 1,86; masa (m/z) = 313 [M+H]⁺.

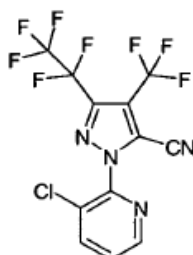
30

3-Cloro-2-[5-fluoro-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina

Se suspende 1,0 g (7,0 mmol) de 3-cloro-2-hidrazinopiridina en 2,9 ml (21 mmol) de trietilamina y 40,0 ml de acetonitrilo y se añaden a -65°C a 2,1 g (7 mmol) de (1,1,1,3,4,4,5,5,5-nonfluoro-2-(trifluorometil)pent-2-eno. Se calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agita entonces durante 60 horas a temperatura ambiente. Se separa el sólido por filtración y se lava después con dietiléter. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se extrae el producto tres veces con ciclohexano del residuo. Se combinan las fases orgánicas y se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 1,95 g de 3-cloro-2-[5-fluoro-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina (73%) en forma de un aceite naranja.

10 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 8,58-8,62 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H) ppm.

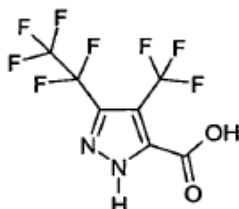
CG-EM: tiempo de retención 5,88 min; masa (m/z) = 383 [M]⁺.

3-Cloro-2-[5-ciano-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina

15 Se suspenden 1,95 g (5,1 mmol) de 3-cloro-2-[5-fluoro-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina y 0,30 g (6,1 mmol) de cianuro de sodio en 20 ml de acetonitrilo y a continuación se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a reflujo. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de agua-dietiléter. Se extrae la fase acuosa tres veces con dietiléter. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secan entonces sobre sulfato de magnesio y se filtran. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtienen 1,7 g de 3-cloro-2-[5-ciano-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina (84%) en forma de un aceite amarillo.

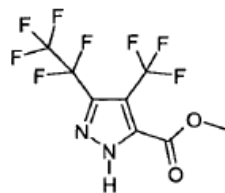
20 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 8,61 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H) ppm.

CG-EM: tiempo de retención 6,43 min; masa (m/z)= 390 [M]⁺.

Ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

25 Se disuelven 4,9 g (12,5 mmol) de 3-cloro-2-[5-ciano-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina en 24 ml de metanol y se mezclan con 32,6 ml (494 mmol) de lejía de sosa al 50% (494 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 7 días a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con 10 ml de agua y se concentra entonces a la mitad del volumen. Se añade gota a gota a continuación la mezcla sobre ácido clorhídrico concentrado con hielo. Se separa por filtración el sólido incoloro precipitado y se seca entonces. Se obtienen 2,95 g de ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (79%) en forma de un sólido incoloro.

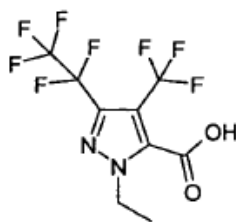
30 HPLC-EM^a): logP = 2,00; masa (m/z)= 299 [M+H]⁺.

3-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

- 5 Se disuelven 0,8 g (2,6 mmol) de ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico en 15,0 ml de metanol y se mezclan entonces gota a gota lentamente con 0,58 ml (7,9 mmol) de cloruro de tionilo. Se calienta la solución de reacción a continuación durante 16 horas a reflujo. Después de enfriar, se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor y se recoge el residuo con acetato de etilo. Se mezcla la fase orgánica cuidadosamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se separa el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 0,75 g de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (al 96%) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 3,92 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,02; masa (m/z)= 313 [M+H]⁺.

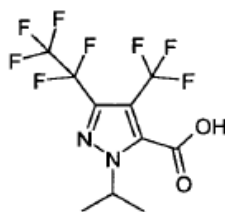
Ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

- 15 Se suspenden 0,23 g (0,72 mmol) de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 0,3 g (2,2 mmol) de carbonato de potasio en 7,0 ml de acetona y se mezclan con 0,12 ml de yodoetano (1,4 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se añaden a la suspensión 1,1 ml (2,2 mmol) de lejía de sosa 2 N. Se agita la solución a continuación durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 M. Se extrae la solución de reacción acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 0,22 g de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (91%) en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,44 (c, 2H), 1,44 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,18; masa (m/z)= 327 [M+H]⁺.

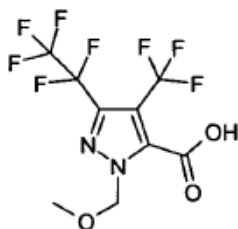
- 25 Ácido 1-isopropil-4-(pentafluoroetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico



Se sintetiza el compuesto análogamente a la preparación de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 2-yodopropano.

- 30 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 5,03 (sep, 1H), 1,47 (d, 6H) ppm.

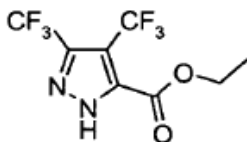
HPLC-EM^a): logP = 2,55; masa (m/z)= 341 [M+H]⁺.

Ácido 1-(metoximetil)-4-(pentafluoroetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

5 El compuesto se sintetiza análogamente a la preparación de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y cloruro de metoximetilo.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 5,03 (sep, 1H), 1,47 (d, 6H) ppm.

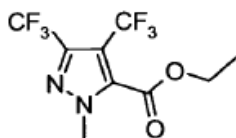
HPLC-EM^a): logP = 1,90; masa (m/z)= 343 [M+H]⁺.

3,4-Bis(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

10 Se disponen 7,57 g (63,0 mmol) de acetato de diazoetilo en atmósfera de gas protector en 200 ml de dietiléter y se templan a -70°C. Se conducen a continuación 20,4 g (126 mmol) de hexafluorobutino a la solución enfriada. Se calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. A continuación, se retira el disolvente en rotavapor. Se obtienen 17,0 g de 3,4-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (98%) en forma de un aceite amarillo.

15 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,42 (c, 2H), 1,38 (t, 3H) ppm

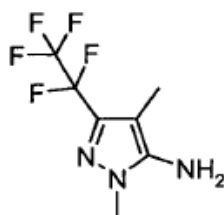
CG-EM: tiempo de retención 3,48 min; masa (m/z)= 276 [M]⁺.

Ácido 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

20 Se sintetiza ácido 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico análogamente a la preparación de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3,4-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y yodometano.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo d₃): δ = 4,12 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,47; masa (m/z)= 263 [M+H]⁺.

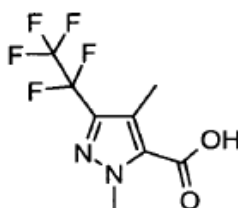
1,4-Dimetil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-5-amina

25 Se mezcla una solución de 39 g (388 mmol) de N,N-diisopropilamina en 500 ml de tetrahidrofurano a -5°C con 232 ml (371 mmol) de una solución de n-butil-litio 1,6 M en hexano. Se agita la solución durante 30 minutos a 0°C y se

5 enfría entonces a -78°C . Se añaden gota a gota entonces 18,5 g (337 mmol) de n-propionitrilo. Después de terminada la adición, se agita la solución durante 15 minutos. A continuación, se añaden lentamente 30 g (169 mmol) de pentafluoropropanoato de metilo. Después de terminada la adición, se agita otros 45 minutos la mezcla de reacción a -78°C . A continuación, se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se mezcla con 700 ml de agua. Se ajusta el valor de pH de la solución a 1 con ácido clorhídrico conc. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. Se disuelve el residuo en 200 ml de etanol y se mezcla con 10,5 g (224 mmol) de metilhidrazina y 16 ml de ácido clorhídrico conc. Se calienta la mezcla durante 5 horas a reflujo. Se retira el etanol a presión reducida en rotavapor y se ajusta el valor de pH de la fase acuosa a 14. Se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 13,0 g de 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-5-amina (34%).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,83 (s, 3H), 3,32 (s a, 2H), 1,98 (s, 3H) ppm

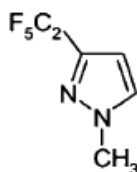
Ácido 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxílico



15 Se suspenden 8,66 g (85,1 mmol) de nitrito de *tert*-butilo y 6,0 g (67,4 mmol) de cianuro de cobre (I) en 360 ml de acetonitrilo y se calienta a 65°C . Se añade entonces lentamente una solución de 13,0 g (57,2 mmol) de 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-5-amina en 20 ml de acetonitrilo. Se vuelve a agitar la reacción durante 24 horas a 65°C . A continuación, se filtra la mezcla de reacción por Celite. Se concentra el filtrado a presión reducida en rotavapor. Se recoge el residuo con agua y se acidifica con ácido clorhídrico conc. Se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano. Se concentran las fases orgánicas combinadas a presión reducida en rotavapor y se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1). Se calienta el producto así obtenido (2,3 g, 9,7 mmol) con 3,44 g (63 mmol) de hidróxido de potasio en 20 ml de agua a reflujo. Después de 3 h, se enfría la solución de reacción a 0°C y se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico diluido. Se filtra y seca el sólido generado. Se obtienen 0,3 g de ácido 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (2%) en forma de un sólido blanco.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,22 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) ppm.

1-Metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol



30 Se añaden gota a gota 7,18 g (156 mmol) de metilhidrazina a una solución de 30,9 g (142 mmol) de (1E)-1-etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (preparación: Synthesis 2000, 5, 738-742) en 56 ml de metanol y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Se separa por destilación la mayoría del metanol a presión normal y se añade el residuo a hielo. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas a continuación tres veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa por destilación el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 15,8 g de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol (52%) en forma de un aceite.

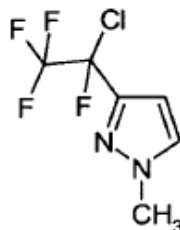
RMN- ^1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3): δ = 7,61 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,29; masa (m/z) = 201 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

40

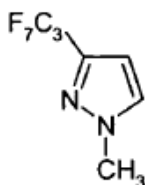
1-Metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil-1H-pirazol a partir de (1E)-4-cloro-1-etoxi-4,5,5,5-tetrafluoropent-1-en-3-ona



RMN-¹H (400 MHz, acetone-d₃) δ = 7,58 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,46; masa (m/z) = 217 [M+H]⁺.

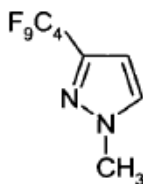
5 1-Metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol a partir de (1E)-1-etoxi-4,4,5,5,6,6,6-heptafluorohex-1-en-3-ona



RMN-¹H(400 MHz, acetone-d₃): δ = 7,91 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,84; masa (m/z) = 251 [M+H]⁺.

1-Metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol a partir de (1E)-1-etoxi-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-1-en-3-ona

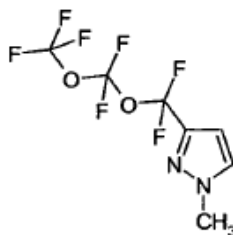


10

RMN-¹H (400 MHz, acetone-d₃): δ = 7,61 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,97 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,38; masa (m/z) = 301 [M+H]⁺.

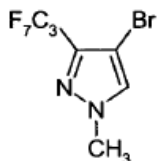
3-[[Difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol a partir de (3E)-1-[difluoro(trifluorometoxi)metoxi]-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona



15

RMN-¹H (400 MHz, acetone-d₃): δ = 7,58 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,79; masa (m/z) = 333 [M+H]⁺.

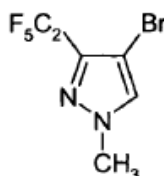
4-Bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol

- 5 Se añaden gota a gota a 40°C 3,27 g (20,5 mmol) de bromo a una solución de 4,65 g (18,6 mmol) de 1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol en 18 ml de agua y se agita después la mezcla de reacción en primer lugar durante 1 hora a 60°C y entonces durante 18 horas a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 5,75 g de 1-metil-3-heptafluoropropil-4-bromo-1H-pirazol (78%) en forma de un aceite.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 7,73 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

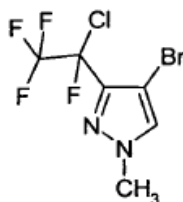
- 10 HPLC-EM^a): logP = 3,53; masa (m/z)= 330 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

4-Bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol a partir de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol

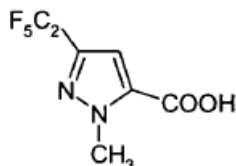
RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 7,77 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

- 15 HPLC-EM^a): logP = 2,99; masa (m/z)= 280 [M+H]⁺.

4-Bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol a partir de 1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ = 7,75 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.

- 20 HPLC-EM^a): logP = 3,17; masa (m/z)= 296 [M+H]⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico

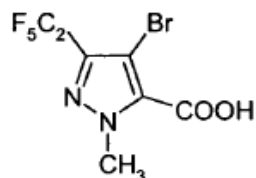
- 25 Se disponen 5,00 g (25,0 mmol) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol en dietiléter en atmósfera de argón y se enfría la solución a -78°C. Se añaden gota a gota 11,1 ml (27,7 mmol) de solución de diisopropilamido de litio 2 M en tetrahidrofurano/heptano y se añaden a -30°C con agitación fuerte 450 g de hielo seco triturado. Después de terminado el desprendimiento de gas, se mezcla la mezcla de reacción con 235 ml de agua y se ajusta el pH a 11 con lejía de sosa 1 M. Se extrae la solución alcalina tres veces con acetato de etilo y después se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de separar por destilación el disolvente en rotavapor a presión reducida, se obtienen 1,20 g de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico (18%) en forma de un sólido.
- 30

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 7,14 (m, 1H), 4,16 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,08; masa (m/z)= 245 [M+H]⁺.

Se obtuvieron de igual modo:

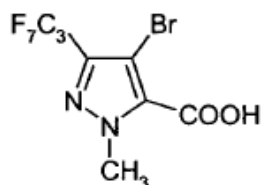
- 5 Ácido 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ = 4,15 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 4,69; masa (m/z)= 324 [M+H]⁺.

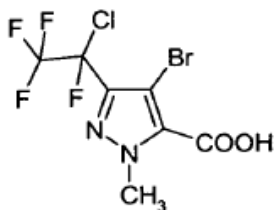
- 10 Ácido 4-bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,15 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,26; masa (m/z)= 374 [M+H]⁺.

- 15 Ácido 4-bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol

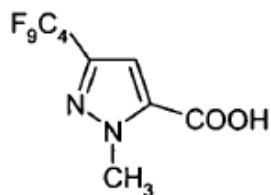


RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,14 (s, 3H) ppm

HPLC-EM^a): logP = 2,43; masa (m/z)= 340 [M+H]⁺.

Ácido 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol

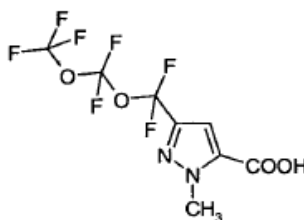
20



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 7,14 (m, 1H), 4,17 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,01; masa (m/z)= 345 [M+H]⁺.

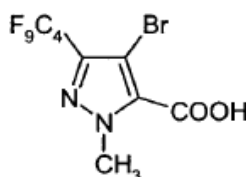
Ácido 3-([difluoro(trifluorometoxi)metoxi(difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 7,11 (m, 1H), 4,16 (s, 3H) ppm.

5 HPLC-EM^a): logP = 3,38; masa (m/z)= 377 [M+H]⁺.

Ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico



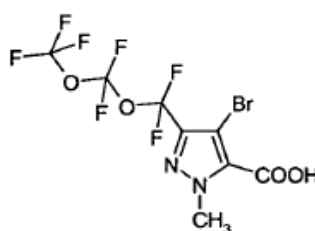
10 Se añaden gota a gota a 40°C 255 mg (1,60 mmol) de bromo a una solución de 0,50 g (1,45 mmol) de ácido 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico en 3,5 ml de agua, se agita después la mezcla de reacción en primer lugar durante una hora a 60°C y entonces durante 3 días a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 0,54 g de ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico (80%) en forma de un aceite.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,16 (s, 3H) ppm

15 HPLC-EM^a): logP = 3,17; masa (m/z)= 424 [M+H]⁺.

Se obtuvieron de igual modo:

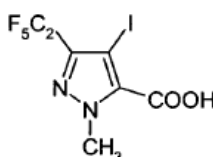
Ácido 4-bromo-3-([difluoro(trifluorometoxi)metoxi]metil)-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de ácido 3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



20 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,14 (s, 3H) ppm

HPLC-EM^a): logP = 3,56; masa (m/z)= 456 [M+H]⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxílico



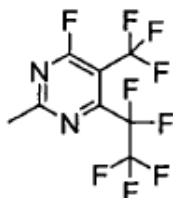
25 Se añaden 1,34 g (2,46 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) y a continuación 0,75 g (2,95 mmol) de yodo a una solución de 1,20 g (4,91 mmol) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico en 4,3 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Después de añadir 20 ml de diclorometano, se lava en primer lugar con agua, con solución de bisulfito de sodio y finalmente con solución saturada de cloruro de sodio. Se

seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 1,28 g de ácido 4-yodo-1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (47%) en forma de un aceite.

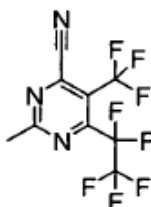
RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,16 (s, 3H) ppm.

5 HPLC-EM: logP = 2,33; masa (m/z) = 371 [M+H]⁺.

La 4-fluoro-2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidina puede sintetizarse análogamente a las instrucciones de la patente JP 07196622 y *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1920.



2-Metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo

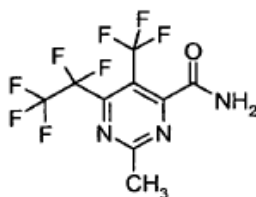


10 Se disuelven en 40 ml de acetonitrilo 5,0 g (16,8 mmol) de 4-fluoro-2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidina. Se añaden 986 mg (20,1 mmol) de cianuro de sodio y se agita la mezcla de reacción durante 18 horas a 50°C. Se añaden de nuevo 493 mg (10,7 mmol) de cianuro de sodio y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a reflujo. Después de añadir 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se retira el disolvente en rotavapor. Se obtienen 4,71 g de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo (92%) en forma de un aceite oscuro.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 2,87 (s, 3H) ppm.

20 CG-EM: masa (m/z) = 305 [M]⁺.

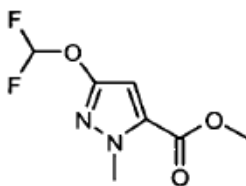
2-Metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida



25 Se disuelven en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado 4,70 g (15,4 mmol) de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo. Se agita la mezcla de reacción durante 12 horas a 100°C y a continuación se añade a 300 ml de agua con hielo. Se extrae la fase acuosa cuatro veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se purificó la mitad del producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo= 1/1). Se obtienen 0,63 g de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida (13%) en forma de un aceite espeso.

30 RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ = 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 2,83 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 2,33; masa (m/z)= 324 [M+H]⁺.

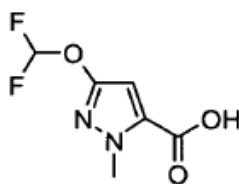
3-(Difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

5 Se mezcla una solución de 2,00 g (12,8 mmol) de 3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (preparación: Chem. Ber. 1974, 107, 1318-1328) en 28 ml de *N,N*-dimetilformamida con 5,09 g (32,0 mmol, 96%) de sal de sodio del ácido clorodifluoroacético y 2,66 g (19,2 mmol) de carbonato de potasio y se calienta la mezcla de reacción durante una noche a 80°C. Se añade la mezcla de reacción a 300 ml de agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica, se obtienen 1,07 g de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (40%).

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,19 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP = 2,04; masa (m/z) = 207 [M+H]⁺.

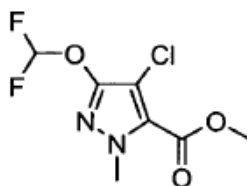
La preparación del éster etílico se describe en el documento WO2007/071900A1.

Ácido 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

15 Se disuelven 200 mg (0,97 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en 6,5 ml de metanol y se añaden 1,94 ml de lejía de sosa 1 M. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se mezcla entonces con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 180 mg de ácido 3-difluorometoxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (97%).

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,26 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm

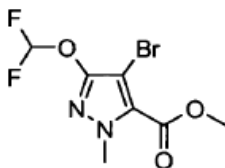
HPLC-EM: logP = 1,15; masa (m/z) = 193 [M+H]⁺.

4-Cloro-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

25 Se mezcla una solución de 400 mg (1,94 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0°C con 389 mg (2,91 mmol) de *N*-clorosuccinimida y se agita entonces durante 8 horas a 80°C. Se vierte la solución de reacción sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Se obtienen 466 mg de 4-cloro-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (99%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,25 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H) ppm.

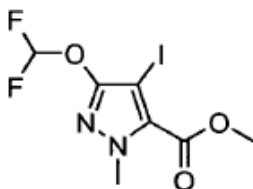
30 HPLC-EM: logP = 2,57. Masa (m/z) 241 [M+H]⁺.

4-Bromo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

5 Se mezcla una solución de 700 mg (3,39 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en 20 ml de cloroformo gota a gota con una solución de 570 mg (3,56 mmol) de bromo en 10 ml de cloroformo y se agita entonces durante 3 días a temperatura ambiente. Se añade la mezcla de reacción a 80 ml de agua con algo de bisulfito de sodio y se agita. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío: precipitan 792 mg de 4-bromo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (82%) en forma de cristales blancos.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,24 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H) ppm.

10 HPLC-EM: logP = 2,62; masa (m/z)= 285; 287 [M+H]⁺.

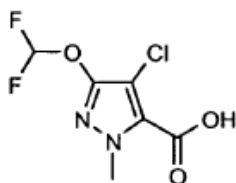
3-(Difluorometoxi)-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

15 Se mezcla una solución de 500 mg (2,42 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en 20 ml de acetonitrilo con 665 mg (1,21 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) y 369 mg (1,45 mmol) de yodo y se calienta durante 3 horas a reflujo y durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 750 mg de 3-(difluorometoxi)-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (93%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,22 (t, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm

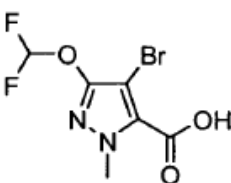
20 HPLC-EM: logP = 2,69; masa (m/z)= 333 [M+H]⁺.

Se prepararon análogamente a la saponificación anteriormente citada los siguientes ácidos:

Ácido 4-cloro-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,23 (t, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm

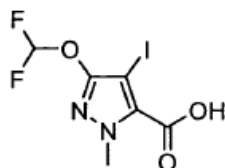
25 HPLC-EM: logP = 1,50; masa (m/z)= 227 [M+H]⁺.

Ácido 4-bromo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,31 (t, 1H), 4,01 (s, 3H) ppm;

HPLC-EM: logP = 1,52; masa (m/z)= 271 [M+H]⁺.

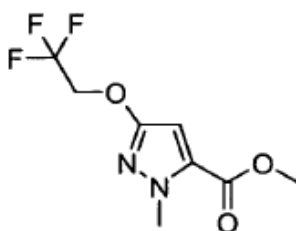
Ácido 4-yodo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,20 (t, 1H), 4,01 (s, 3H) ppm

5 HPLC-EM: logP = 1,64; masa (m/z)= 319 [M+H]⁺.

1-Metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

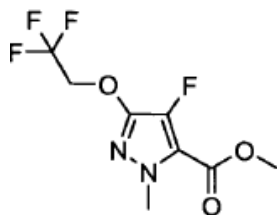


10 Se mezcla una solución de 200 mg (1,28 mmol) de éster metílico del ácido 3-hidroxi-1-metil-5-pirazolcarboxílico (para la preparación, véase anteriormente) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida con 254 mg (2,56 mmol) de bencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil-4-metilo y 138 mg (2,56 mmol) de carbonato de potasio y se calienta la mezcla de reacción durante 5 horas a 100°C y durante dos días a temperatura ambiente. Se añade la mezcla de reacción a agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío en rotavapor. Se obtienen 500 mg de 1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (50%, 82%).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,41 (s, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP = 2,61; masa (m/z)= 239 [M+H]⁺.

4-Fluoro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

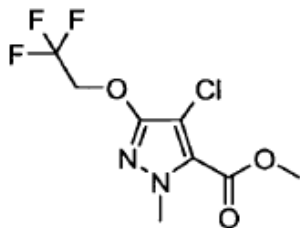


20 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 300 mg (1,26 mmol) de 1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 404 mg (1,52 mmol) de 4-fluoro-1,4-diazonabicyclo[2,2,2]octanoditetrafluoroborato de 1-(clorometilo) (Selectfluor) en 37,5 ml de acetonitrilo. Después de enfriar, se mezcla la solución con ácido clorhídrico 1 M y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. La purificación cromatográfica en gel de sílice da 190 mg de 4-fluoro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (26%, 15%).

25 HPLC-EM: logP = 2,79; masa (m/z)= 257 [M+H]⁺.

La cloración, bromación y yodación proceden análogamente a las reacciones anteriormente mostradas:

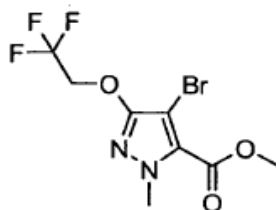
4-Cloro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,83 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP = 3,08; masa (m/z)= 273 [M+H]⁺.

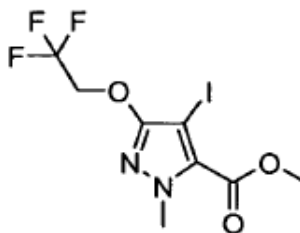
5 4-Bromo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,81 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP = 3,14; masa (m/z)= 317, 319 [M+H]⁺.

4-Yodo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



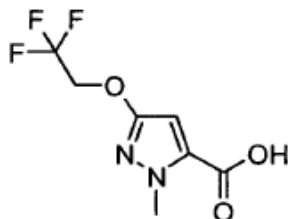
10

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,81 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 3,17; masa (m/z)= 365 [M+H]⁺.

Se prepararon análogamente a la saponificación anteriormente citada los siguientes ácidos:

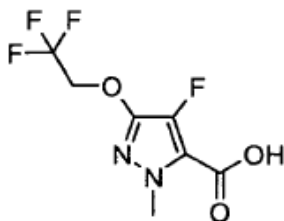
Ácido 1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico



15

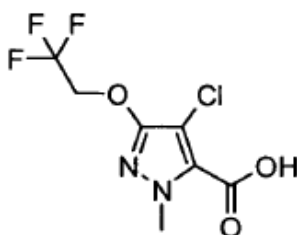
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,74 (m, 2H), 3,94 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 1,65; masa (m/z)= 225 [M+H]⁺.

Ácido 4-fluoro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

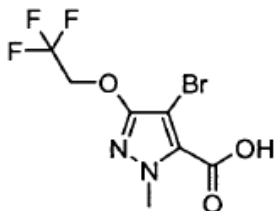
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,83 (m, 2H), 3,89 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 1,83; masa (m/z)= 243 [M+H]⁺.

5 Ácido 4-cloro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,85 (m, 2H), 3,94 (s, 3H) ppm.

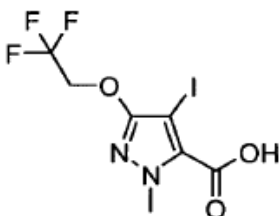
HPLC-EM: logP = 2,00; masa (m/z)= 259 [M+H]⁺.

Ácido 4-bromo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

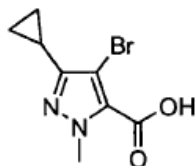
10

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP = 2,03; masa (m/z)= 303 [M+H]⁺.

Ácido 4-yodo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm.

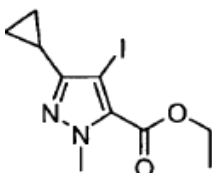
HPLC-EM: logP = 2,11; masa (m/z)= 351 [M+H]⁺.

Ácido 4-bromo-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

5 Se mezcla una solución enfriada a 0°C de 100 mg (0,60 mmol) de ácido 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en 5 ml de ácido acético con 173 mg (1,08 mmol) de bromo y se agita después durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminan ácido acético y bromo en rotavapor y se lava el residuo sólido con ciclohexano y un poco de dietiléter. Se obtienen 69,0 mg de ácido 4-bromo-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (47%) en forma de un sólido amarillento.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,96 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,77 (m, 2H) ppm

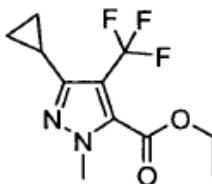
HPLC-EM: logP = 1,76; masa (m/z)= 245 [M+H]⁺.

10 3-Ciclopropil-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

15 Se mezcla una solución de 500 mg (2,57 mmol) de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (preparada a partir de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo según [Bioorg. Med. Chem. Lett.](#) 1996, 6, 1819-1824) en 5 ml de acetonitrilo con 706 mg (1,28 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) y 392 mg (1,53 mmol) de yodo, se calienta durante 3 horas a reflujo y se agita después durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Después de la purificación cromatográfica, se obtienen 506 mg de 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (66%).

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,36 (m, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,75 (m, 2H) ppm

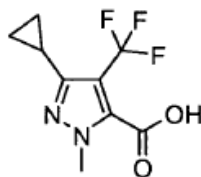
HPLC-EM: logP = 3,56; masa (m/z)= 321 [M+H]⁺.

3-Ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

25 Se disponen 268 mg (1,40 mmol) de yoduro de cobre (I) y 65,3 mg (1,12 mmol) de fluoruro de potasio en un vial calentado en atmósfera de argón y se añaden 3 ml de *N,N*-dimetilformamida y 300 mg (0,93 mmol) de 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 0,28 ml (1,87 mmol) de trimetil(trifluorometil)silano. Se desgasifica la mezcla de reacción con ultrasonidos, se purga con argón y se calienta el vial cerrado durante 3 horas a 80°C. Se mezcla la solución de reacción enfriada con un poco de agua, se diluye con acetato de etilo, se filtra por gel de sílice (acetato de etilo) y se concentra en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, se obtienen 212 mg de 3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (86%).

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,36 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,31 (m, 3H), 0,90 (m, 2H), 0,83 (m, 2H) ppm

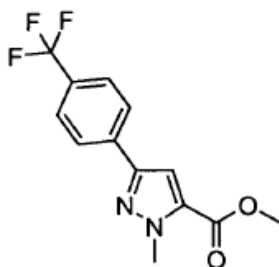
HPLC-EM: logP = 3,66; masa (m/z)= 263 [M+H]⁺.

Ácido 3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de ácido 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,92 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,82 (m, 2H) ppm;

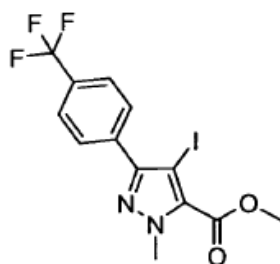
HPLC-EM: logP = 1,74; masa (m/z) = 235 [M+H]⁺.

1-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

10 Se disponen 1,50 g (5,36 mmol) de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (para la preparación, véase el documento WO2007/034278A2), 1,21 g (5,36 mmol) de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en atmósfera de argón y se mezclan con 6,69 ml de una solución de carbonato de sodio 2 M en agua y 20 ml de dioxano. Se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas a 10°C y, después de enfriar, se filtra por Celite y sulfato de sodio. Se lava después la torta de filtrado con acetato de etilo y se concentra el filtrado en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, se obtienen 529 mg de 1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (35%) (para la preparación, véase también el documento DD 1984/210265).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 3,82; masa (m/z) = 285 [M+H]⁺.

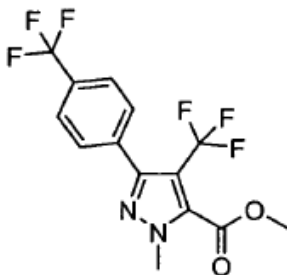
4-Yodo-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

20 Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo a partir de 1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y yodo.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,97 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 4,23; masa (m/z) = 411 [M+H]⁺.

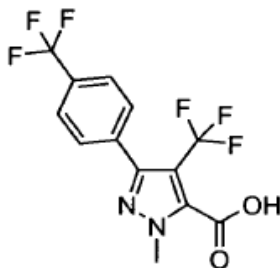
25

1-Metil-4-(trifluorometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de 3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo a partir de 4-yodo-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (s, 3H) ppm

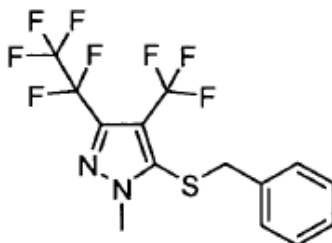
HPLC-EM: logP = 4,14; masa (m/z) = 353 [M+H]⁺.

Ácido 1-metil-4-(trifluorometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxílico

10 Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de ácido 3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 1-metil-4-(trifluorometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,09 (s, 3H) ppm

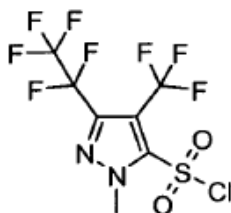
HPLC-EM: logP = 1,24; masa (m/z) = 339 [M+H]⁺.

5-(Bencilsulfanil)-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol

15 Se dispone una solución de 3,00 g (10,5 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol y 1,48 ml (12,6 mmol) de bencilmercaptano a 0°C en 24 ml de acetonitrilo. Se añaden entonces gota a gota 4,78 ml (34,3 mmol) de trietilamina y se agita la mezcla de reacción durante dos horas a entre 0 y 10°C. Después de concentrar a vacío, se purifica el aceite obtenido por cromatografía en gel de sílice y se obtienen 3,19 g de 5-(bencilsulfanil)-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (78%).

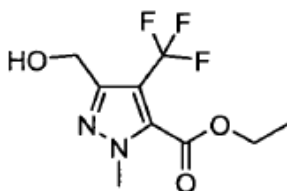
20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,68 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP = 5,00; masa (m/z) = 391 [M+H]⁺.

Cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-sulfonilo

5 Se mezcla una solución de 1,00 g (2,49 mmol) de 5-(bencilsulfanil)-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol en 17 ml de diclorometano con 20 ml de ácido clorhídrico (16%) y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de añadir 10 ml de lejía de cloro y otras 7 horas a temperatura ambiente, se extrae varias veces con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se hace reaccionar el producto bruto sin purificación adicional hasta las correspondientes sulfonamidas.

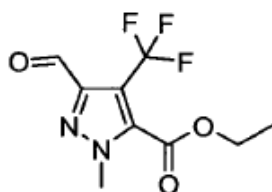
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,10 (s, 3H) ppm.

3-(Hidroximetil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

10 Se mezcla una solución de 6,00 g (20,4 mmol) de 1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo en 80 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a -78°C con 38,9 ml (42,8 mmol) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,1 M en ciclohexano y se agita durante una noche a esa temperatura. Se mezcla la mezcla de reacción con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra por gel de sílice y se concentra a vacío. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 4,10 g de 3-(hidroximetil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (80%).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,03 (s a, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,37 (c, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,32 (t, 3H) ppm

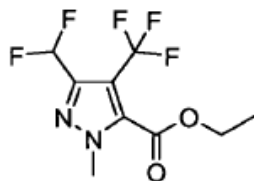
HPLC-EM: logP = 1,74; masa (m/z)= 253 [M+H]⁺.

3-Formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

20 Se mezcla una solución de 1,50 g (5,95 mmol) de 3-(hidroximetil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 100 ml de diclorometano con 4,14 g (47,6 mmol) de óxido de manganeso (IV) y se calienta durante 4 horas a reflujo. Se filtra la mezcla de reacción enfriada por Celite y se concentra en rotavapor. Se obtienen 1,36 g de 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (91%).

25 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 9,99 (s, 1H), 4,44 (c, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,37 (t, 3H) ppm

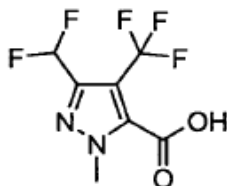
HPLC-EM: logP = 2,40; masa (m/z)= 251 [M+H]⁺.

3-(Difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

5 Se enfría a -10°C en atmósfera de argón una solución de 1,00 g (4,00 mmol) de 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 40 ml de diclorometano y se añaden gota a gota 1,11 ml (8,39 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre durante 10 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a -10°C , se mezcla primero con carbonato de sodio sólido y entonces con solución sat. de carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 585 mg de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (54%).

10 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,11 (t, 1H), 4,41 (c, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,33 (t, 3H) ppm.

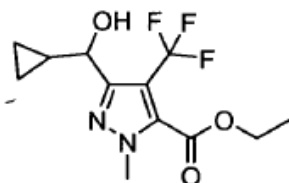
HPLC-EM: logP = 3,05; masa (m/z) = 273 [M+H] $^+$.

Ácido 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

15 Se mezcla una solución de 600 mg (2,20 mmol) de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 10 ml de metanol con 331 mg (3,31 mmol) de lejía de sosa al 40% y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción, se mezcla con agua y se extrae con dietiléter. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra después de filtrar. Se obtienen 452 mg de ácido 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (84%).

20 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,07 (t, 1H), 4,09 (s, 3H) ppm

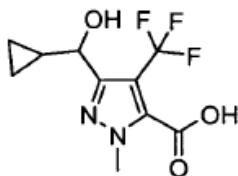
HPLC-EM: logP = 1,10; masa (m/z) = 245 [M+H] $^+$.

3-[Ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

25 Se mezcla una solución de 1,82 g (7,28 mmol) 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 80 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a -78°C con 17,5 ml (8,73 mol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano, se agita durante 30 minutos a esa temperatura y entonces durante una noche a temperatura ambiente. Se mezcla la solución de reacción con solución sat. de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en rotavapor. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 0,67 g de 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (31%).

30 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,08 (d, 1H), 4,37 (c, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,31 (m, 4H), 0,52 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,18 (m, 1H) ppm.

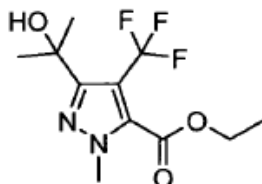
HPLC-EM: logP = 2,38; masa (m/z) = 275 [M-H $_2\text{O}$ +H] $^+$.

Ácido 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de ácido 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo.

- 5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 1,01 (t, 3H), 0,33 (m, 1H), 0,25 (m, 2H), 0,02 (m, 1H) ppm.

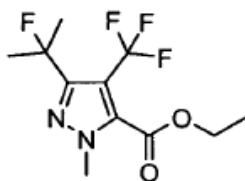
HPLC-EM: logP = 0,72; masa (m/z) = 247 [M-H₂O+H]⁺.

3-(2-Hidroxipropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

- 10 Se añaden gota a gota a -78°C 4,76 ml (14,3 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano durante 10 minutos a una solución de 2,00 g (6,80 mmol) de 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 30 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a -78°C, se añade entonces a una solución sat. de cloruro de amonio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en rotavapor. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 976 mg de 3-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (51%).
- 15

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,88 (s, 1H), 4,38 (c, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,31 (t, 3H) ppm.

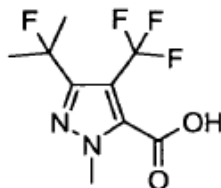
HPLC-EM: logP = 2,33; masa (m/z) = 263 [M-H₂O+H]⁺.

3-(2-Fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

- 20 Se añaden gota a gota a -10°C 0,52 ml (3,9 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre a una solución de 1,00 g (3,57 mmol) de 3-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 20 ml de diclorometano. Se agita después durante una hora a -10°C, se añade carbonato de sodio y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de añadir solución sat. de carbonato de sodio, se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentran a vacío en rotavapor.
- 25 Se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) hasta 700 mg de 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (67%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,40 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,70 (d, 6H), 1,32 (t, 3H) ppm.

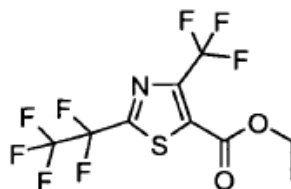
HPLC-EM: logP = 3,55; masa (m/z) = 283 [M+H]⁺.

Ácido 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

5 Se mezcla una solución de 700 mg (2,48 mmol) de 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 10 ml de metanol con 208 mg (3,72 mmol) de hidróxido de potasio y 1 ml de agua y se calienta durante 1 hora a 50°C. Se concentra la mezcla de reacción, se mezcla con agua y se extrae con dietiléter. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido, se extrae dos veces con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra después de filtrar. Se obtienen 498 mg de ácido 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (79%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,92 (s, 3H), 1,69 (d, 6H) ppm

10 HPLC-EM: logP = 1,43; masa (m/z)= 255 [M+H]⁺.

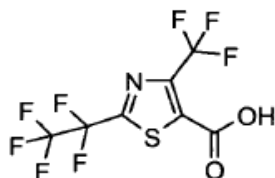
2-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

15 Se mezclan una mezcla de 2,00 g (12,3 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida y 2,48 g (6,13 mmol) de reactivo de Lawesson con 20 ml de tetrahidrofurano y se calienta durante 3,5 horas a reflujo. Después de concentrar a vacío, se purifica la 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoamida generada por destilación (561 mg).

20 Se disuelven 557 mg (3,10 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoamida y 746 mg (3,41 mmol) de 2-cloro-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (comercialmente obtenible o preparable según el Journal of Fluorine Chemistry 2004, 125, 1287-1290) en 15 ml de acetonitrilo y se añaden gota a gota 0,86 ml (6,19 mmol) de trietilamina. Se calienta la mezcla de reacción durante 5 horas a reflujo y se deja entonces durante dos días a temperatura ambiente. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 568 mg de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (13%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,42 (c, 2H), 1,33 (t, 3H) ppm.

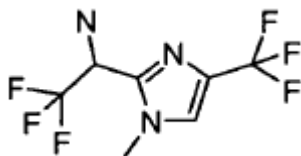
HPLC-EM: logP = 4,36.

Ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico

25 Se mezcla una solución de 540 mg (1,57 mmol) de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 3 ml de metanol y 1 ml de agua con 94,4 mg (2,36 mmol) de lejía de sosa y se calienta durante 2 horas a 60°C. Se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico conc., se extrae 4 veces con diclorometano, se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra después de filtrar. Se obtienen 417 mg (min. 50%, max. 82%) de ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico.

30

HPLC-EM: logP = 2,06; masa (m/z)= 316 [M+H]⁺.

2,2,2-Trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il]etanamina

5 Se disuelven 2,0 g (8,12 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il]etanona [preparación análogamente a Synthesis 2008, 6, 948-956] en atmósfera de gas protector en 40 ml de tolueno y se mezclan entonces con 8,93 ml (8,93 mmol) de una solución de (bistrimetilsilil)amiduro de litio 1 M en tolueno. Se agita a continuación la solución durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden entonces 8,12 ml (16,2 mmol) de una solución de complejo de borano-dimetilsulfóxido 2 M en tetrahidrofurano y se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 6,0 ml de lejía de sosa 2 M. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra entonces a presión reducida en rotavapor. Se purifica el producto mediante

10 crmatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol= 9:1). Se obtienen 0,85 g de 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il]etanamina (42%) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 7,60 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,84 (s, 3H) ppm.

RMN-¹³C (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 145,7, 130,5, 126,2, 123,9, 123,0, 51,0, 34,1 ppm.

Tabla 1

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
1a-1	F	CH ₃	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	517,7 ^{a)}

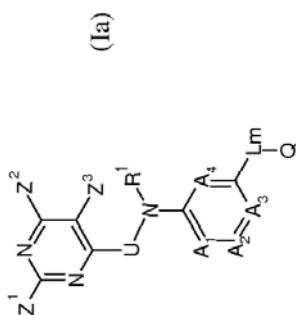
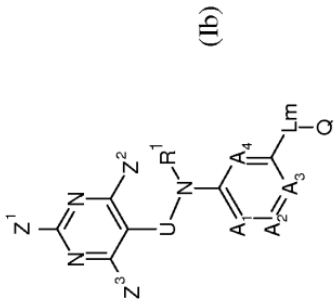


Tabla 2

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	Lm	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
lb-2	D	CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,76 ^{a)}	483,0 ^{a)}
lb-3	A	CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,78 ^{a)}	453,1 ^{a)}
lb-4		CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,14 ^{a)}	495,0 ^{a)}
lb-5	A	CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,19 ^{a)}	487,0 ^{a)}
lb-6	A	CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,39 ^{a)}	503,1 ^{a)}
lb-7	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,20 ^{a)}	503,1 ^{a)}
lb-8	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,82 ^{a)}	463,1 ^{a)}
lb-9	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,53 ^{a)}	545,0 ^{a)}
lb-10	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,59 ^{a)}	537,0 ^{a)}
lb-11	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,78 ^{a)}	553,1 ^{a)}
lb-12	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,22 ^{a)}	505,1 ^{a)}
lb-13	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,26 ^{a)}	497,1 ^{a)}
lb-14	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,49 ^{a)}	513,1 ^{a)}
lb-15	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,56 ^{a)}	553,1 ^{a)}
lb-16	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,88 ^{a)}	595,0 ^{a)}
lb-17	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,92 ^{a)}	587,0 ^{a)}
lb-18	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4,13 ^{a)}	603,1 ^{a)}

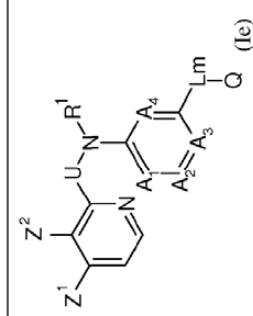


(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	Lm	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
lb-19	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,24v	399,0 ^{a)}
lb-20	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,65 ^{a)}	441,0 ^{a)}
lb-21	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	2,69 ^{a)}	433,0 ^{a)}
lb-22	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	2,94 ^{a)}	449,0 ^{a)}
lb-23	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,76 ^{a)}	449,0 ^{a)}
lb-24	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,16 ^{a)}	491,0 ^{a)}
lb-25	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,2 ^{a)}	483,0 ^{a)}
lb-26	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,43 ^{a)}	499,0 ^{a)}
lb-27	A	C ₂ F ₅	CHF ₂	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,92 ^{a)}	485,1 ^{a)}
lb-28	A	C ₂ F ₅	CHF ₂	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,27 ^{a)}	527,0 ^{a)}
lb-29	A	C ₂ F ₅	CHF ₂	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,51 ^{a)}	535,1 ^{a)}
lb-30	A	C ₂ F ₅	ciclopropilo	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,28 ^{a)}	475,0 ^{a)}
lb-31	A	C ₂ F ₅	ciclopropilo	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,65 ^{a)}	517,0 ^{a)}
lb-32	A	CF ₂ CF ₃	CHF ₂	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,39 ^{a)}	519,9 ^{a)}
lb-33	A	CF ₂ CF ₃	CF ₂ CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	553,3 ^{a)}
lb-34	A	CF ₂ CF ₃	CF ₂ CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,34 ^{a)}	595,5 ^{a)}
lb-35	A	CF ₂ CF ₃	CF ₂ CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4,40 ^{a)}	603,3
lb-36	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,32 ^{a)}	582,2 ^{a)}
lb-37	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropiletilo	3,36 ^{a)}	531,1 ^{a)}
lb-38	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	CH3	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,3 ^{a)}	517,7 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ib), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 2.

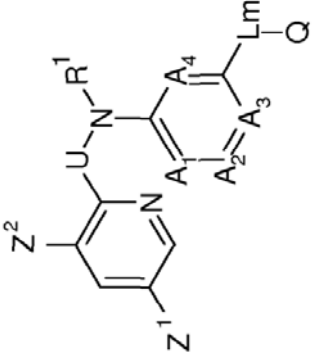
Tabla 3



N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ie-1	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,48 ^{a)}	418,0 ^{a)}
Ie-2	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metililo	2,72 ^{a)}	420,0 ^{a)}
Ie-3	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,88 ^{a)}	460,0 ^{a)}
Ie-4	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	2,92 ^{a)}	452,0 ^{a)}
Ie-5	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,16 ^{a)}	468,1 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ie), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 3.

Tabla 4



(ii)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
li-1	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,46 ^{a)}	418,0 ^{a)}
li-2	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metilieto	2,73 ^{a)}	420,0 ^{a)}
li-3	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,86 ^{a)}	460,0 ^{a)}
li-4	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	2,93 ^{a)}	451,9 ^{a)}
li-5	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,17 ^{a)}	468,0 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ij), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 , R^1 , A_4 , A_3 , A_2 , A_1 , L_m , U y Q indicados en la Tabla 4.

Tabla 5

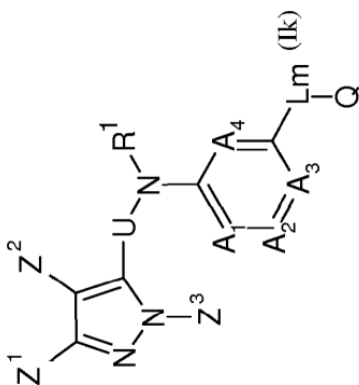
(Ij)

N.º Ej.	Proc.	Z^1	Z^2	R^1	A_4	A_3	A_2	A_1	L_m	U	Q
Ij-1	D	CF_3CH_2O	CF_3	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo
Ij-2	D	$CF_3CH(Me)O$	CF_3	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo
Ij-3	D	$C_2F_5CH_2O$	CF_3	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo
Ij-4	A	$(CF_3)_2CHO$	CF_3	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo

- 5 Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ij), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 , R^1 , A_4 , A_3 , A_2 , A_1 , L_m , U y Q indicados en la Tabla 5.

Tabla 6

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-1	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	505,0 ^{a)}
Ik-2	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	H	3,22 ^{a)}	466,0 ^{a)}
Ik-3	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-imilo	3,11 ^{b)}	502,9 ^{b)}
Ik-4	C	C ₂ F ₅	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,15 ^{a)}	562,9 ^{a)}
Ik-5	C	C ₂ F ₅	vinilo	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,31	463,1 ^{a)}
Ik-6	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluorociclopropilo	3,33 ^{b)}	541,1 ^{b)}
Ik-7	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,81 ^{a)}	582,9 ^{a)}
Ik-8	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	<i>trans</i> -2-fluorociclopropilo	3,24 ^{b)}	523,1 ^{b)}
Ik-9	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	<i>cis</i> -2-fluorociclopropilo	3,28 ^{b)}	523,1 ^{b)}
Ik-10	A	C ₂ F ₅	CF ₃	C ₂ H ₅	H	C-H	C-Cl	C-OCH ₃	C-H	CONH	CO	bencilo	4,18 ^{a)}	563,1 ^{a)}
Ik-11	A	C ₂ F ₅	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometililo	2,00 ^{b)}	572,9 ^{a)}
Ik-12	A	C ₂ F ₅	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropililo	3,84 ^{a)}	543,0 ^{a)}
Ik-13	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,15 ^{a)}	471,1 ^{a)}
Ik-14	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,77 ^{a)}	521,1 ^{a)}
Ik-15	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	CCON HcPr	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,74 ^{a)}	554,2 ^{a)}
Ik-16	A	CF ₃ CClF	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,35 ^{a)}	530,9 ^{a)}
Ik-17	A	C ₂ F ₅	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,94 ^{a)}	437,0 ^{a)}
Ik-18	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,77 ^{a)}	421,1 ^{a)}



(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-19	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,22 ^{a)}	455,0 ^{a)}
Ik-20	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,46 ^{a)}	471,1 ^{a)}
Ik-21	A	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,75 ^{a)}	467,0 ^{a)}
Ik-22	A	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,20 ^{a)}	501,0 ^{a)}
Ik-23	A	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,44 ^{a)}	517,0 ^{a)}
Ik-24	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	metilsulfonilo	3,33 ^{a)}	543,0 ^{a)}
Ik-25	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	COCHF ₂	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,49 ^{a)}	537,1 ^{a)}
Ik-26	A	C ₂ F ₅	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,22 ^{a)}	515,0 ^{a)}
Ik-27	A	C ₂ F ₅	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metililetio	3,49 ^{a)}	517,0 ^{a)}
Ik-28	A	C ₂ F ₅	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,64 ^{a)}	550,9 ^{a)}
Ik-29	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,2,4-triazol-3-ilmetilo	2,31 ^{b)}	546,0 ^{b)}
Ik-30	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	propilo	3,23 ^{b)}	507,0 ^{b)}
Ik-31	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONCH ₃	CO	ciclopropilo	3,51 ^{b)}	519,0 ^{b)}
Ik-32	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	oxetan-3-ilo	2,76 ^{b)}	521,0 ^{b)}
Ik-33	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-hidroxi-propil	2,65 ^{b)}	523,0 ^{b)}
Ik-34	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	metoxicarbonilmetilo	3,04 ^{b)}	537,0 ^{b)}
Ik-35	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONCH ₃	CO	1-metililetio	3,73 ^{b)}	521,0 ^{b)}
Ik-36	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclobutilo	3,53 ^{b)}	519,0 ^{b)}
Ik-37	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,6-difluorfenilmetilo	3,73 ^{b)}	591,0 ^{b)}
Ik-38	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-feniletio	3,89 ^{b)}	569,0 ^{b)}
Ik-39	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopentilo	3,78 ^{b)}	533,3 ^{b)}
Ik-40	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-clorofeniletio	4,23 ^{b)}	603,0 ^{b)}
Ik-42	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-dimetil-3-fluoropropilo	3,68 ^{b)}	553,0 ^{b)}
Ik-43	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	isoxazol-3-ilmetilo	3,02 ^{b)}	546,0 ^{b)}
Ik-44	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo	4,28 ^{b)}	602,9 ^{b)}
Ik-45	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-metiloxetan-3-ilmetilo	2,98 ^{b)}	548,9 ^{b)}
Ik-46	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-dimetilciclopropilmetilo	4,11 ^{b)}	547,0 ^{b)}
Ik-47	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fenilciclopropilo	4,00 ^{b)}	581,1 ^{b)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-48	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	cianometilo	2,93 ^{b)}	503,9 ^{b)}
Ik-49	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-fluorofenilmetilo	3,78 ^{b)}	573,0 ^{b)}
Ik-50	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilprop-2-enilo	3,53 ^{b)}	519,0 ^{b)}
Ik-52	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorofenilmetilo	3,73 ^{b)}	573,0 ^{b)}
Ik-53	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-etoxietilo	3,28 ^{b)}	537,0 ^{b)}
Ik-54	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,5-difluorofenilmetilo	3,84 ^{b)}	591,0 ^{b)}
Ik-55	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-trifluorometilfenilmetilo	4,28 ^{b)}	591,0 ^{b)}
Ik-56	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-hidroxipropilo	2,65 ^{b)}	637,0 ^{b)}
Ik-57	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilbutilo	4,00 ^{b)}	523,0 ^{b)}
Ik-58	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	trans-4-hidroxiciclohexilo	2,69 ^{b)}	535,0 ^{b)}
Ik-59	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONCH ₃	CO	propilo	3,78 ^{b)}	663,0 ^{b)}
Ik-60	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	pirimidin-2-ilmetilo	2,84 ^{b)}	521,0 ^{b)}
Ik-61	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	diciclopropilmetilo	4,00 ^{b)}	557,0 ^{b)}
Ik-62	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropiletilo	3,73 ^{b)}	559,0 ^{b)}
Ik-63	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometilmetilo	3,68 ^{b)}	533,0 ^{b)}
Ik-64	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluoropropilo	3,37 ^{b)}	561,0 ^{b)}
Ik-65	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-trifluorometilciclohexilo	4,11 ^{b)}	543,0 ^{b)}
Ik-66	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	etilo	3,15 ^{b)}	615,1 ^{b)}
Ik-67	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1-dimetiletilo	3,84 ^{b)}	492,9 ^{b)}
Ik-68	B	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-cianoetilo	2,89 ^{b)}	521,0 ^{b)}
Ik-69	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,45 ^{a)}	517,9 ^{a)}
Ik-70	A	CF ₃	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	2,74 ^{a)}	491,1 ^{a)}
Ik-71	A	CF ₃	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,48 ^{a)}	389,1 ^{a)}
Ik-72	A	C ₃ F ₇	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,87 ^{a)}	387,1 ^{a)}
Ik-73	A	C ₃ F ₇	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,58 ^{a)}	567,0 ^{a)}
Ik-74	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,56 ^{a)}	564,9 ^{a)}
Ik-75	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,39 ^{a)}	509,1 ^{a)}
Ik-76	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-CH ₃	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,40 ^{a)}	491,1 ^{a)}
Ik-77	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-Cl	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,47 ^{a)}	507,0 ^{a)}
Ik-78	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-piridin-2-ilmetilo	3,18 ^{b)}	570,1 ^{b)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-79	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	piridin-2-ilmetilo	2,80 ^{a)}	556,1 ^{a)}
Ik-80	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	5-fluoropiridin-2-ilmetilo	4,75 ^{a)}	574,1 ^{a)}
Ik-81	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1-dimetilbut-2-inoilo	4,03 ^{a)}	545,1 ^{a)}
Ik-82	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-(metilsulfamilo)etilo	3,57 ^{a)}	539,0 ^{a)}
Ik-83	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,72 ^{a)}	539,0 ^{a)}
Ik-84	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,90 ^{a)}	555,5 ^{a)}
Ik-85	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	CH ₃	3,04 ^{a)}	479,0 ^{a)}
Ik-86	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluoroetilo	3,41 ^{a)}	529,0 ^{a)}
Ik-87	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,67 ^{a)}	547,0 ^{a)}
Ik-88	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluoroetilo	3,21 ^{a)}	511,0 ^{a)}
Ik-89	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-CH ₃ -2-(etilsulfamilo)etilo	4,09 ^{a)}	567,0 ^{a)}
Ik-90	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metilmetilo	3,60 ^{a)}	507,1 ^{a)}
Ik-91	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metilpropilo	3,87 ^{a)}	521,1 ^{a)}
Ik-92	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilpropilo,	3,90 ^{a)}	521,1 ^{a)}
Ik-93	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	3,44 ^{a)}	505,1 ^{a)}
Ik-94	A	CF ₃	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	2,62 ^{a)}	387,1 ^{a)}
Ik-95	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,43 ^{a)}	489,0 ^{a)}
Ik-96	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,71 ^{a)}	503,0 ^{a)2)}
Ik-97	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4,19 ^{a)}	557,1 ^{a)}
Ik-98	A	C ₂ F ₅	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,54 ^{a)}	596,9 ^{a)}
Ik-99	A	C ₂ F ₅	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,52 ^{a)}	604,9 ^{a)}
Ik-100	A	CHF ₂ CF ₃	CF ₃	CF(CH ₃) ₂	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,39 ^{a)}	531,1 ^{a)2)}
Ik-101	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,80 ^{a)}	539,0 ^{a)}
Ik-102	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3,38 ^{a)}	505,0 ^{a)}
Ik-103	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)O	CO	etilo	4,42 ^{a)}	494,1 ^{a)}
Ik-104	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-OCHF ₂	C-H	C-H	C(O)O	CO	H	3,33 ^{a)}	496,1 ^{a)2)}
Ik-105	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	enlace con Q	C-H	C-F	C(O)O	CO	-CH ₂ -[enlace con A ₃]	3,37 ^{a)}	462,2 ^{a)}
Ik-106	A	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	enlace con Q	C-H	C-H	C(O)O	CO	-CH ₂ -[enlace con A ₃]	3,30 ^{a)}	444,0 ^{a)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-107	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)	CO	metoxi	4,43 ^{a)}	555,0 ^{a)}
Ik-108	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)	CO	N,N-dimetilamino	3,37 ^{a)}	551,1 ^{a)}
Ik-109	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)	CO	N,N-diethylamino	4,41 ^{a)}	579,1 ^{a)}
Ik-110	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)NHC(O)	CO	NH ₂	3,30 ^{a)}	566,1 ^{a)}
Ik-112	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)	CO	N-ailamino	3,36 ^{a)}	581,1 ^{a)}
Ik-113	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)NH	CO	metoxicarbonilo	3,30 ^{a)}	567,2 ^{a)}
Ik-114	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)NMe	CO	metoxi	3,37 ^{a)}	551,2 ^{a)2)}
Ik-115	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)NH	CO	hidroximetilo	2,23 ^{a)}	551,2 ^{a)}
Ik-116	E	C ₂ F ₅	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C(O)	CO	N-etilamino	3,32 ^{a)}	646,9 ^{a)}
Ik-117	A	CF ₃ OC ₂ F ₄ O C F ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4,41 ^{a)}	690,9 ^{a)}
Ik-118	A	CF ₃ OC ₂ F ₄ O C F ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoretilo	4,41 ^{a)}	682,9 ^{a)}
Ik-119	A	CF ₃ OC ₂ F ₄ O C F ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	4,46 ^{a)}	615,0 ^{a)}
Ik-120	A	C ₄ F ₉	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,39 ^{b)}	654,9 ^{b)2)}
Ik-121	A	C ₄ F ₉	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoretilo	4,49 ^{a)}	648,9 ^{b)2)}
Ik-122	A	C ₄ F ₉	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	4,45 ^{a)}	531,1 ^{a)}
Ik-123	C	C ₂ F ₅	4-fluorofenilo	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,30 ^{a)}	444,0 ^{a)}
Ik-124	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoretilo	3,36 ^{a)}	533,3 ^{a)}
Ik-125	A	CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoretilo	3,35 ^{a)}	497,7 ^{a)}
Ik-126	C	OCHF ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoretilo	3,31 ^{a)}	495,5 ^{a)}
Ik-127	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	3,29 ^{a)}	568,0 ^{a)}
Ik-128	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	N	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	3,19 ^{a)}	568,0 ^{a)}
Ik-129	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	COO	CO	H	2,22 ^{a)}	467,7 ^{a)}
Ik-130	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	N	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluorociclopropilo	3,39 ^{a)}	508,8 ^{a)}
Ik-131	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	H	2,27 ^{a)}	467,7 ^{a)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-132	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,30 ^{a)}	519,9 ^{a)}
Ik-133	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,36 ^{a)}	561,1 ^{a)}
Ik-134	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,34 ^{a)}	569,9 ^{a)}
Ik-135	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₂ O CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,31 ^{a)}	549,9 ^{a)}
Ik-136	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	etil	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,35 ^{a)}	533,3 ^{a)}
Ik-137	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	1- metil -etil	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	547,7 ^{a)}
Ik-138	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	etil	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,31 ^{a)}	575,5 ^{a)}
Ik-139	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	1- metil -etil	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,42 ^{a)}	589,9 ^{a)}
Ik-140	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,30 ^{a)}	507,7 ^{a)}
Ik-141	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,39 ^{a)}	549,9 ^{a)}
Ik-142	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-F	CONH	CO	bencilo	4,40 ^{a)}	573,3 ^{a)}
Ik-143	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-F	CONH	CO	ciclopropilo	3,39 ^{a)}	523,3 ^{a)}
Ik-144	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-F	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,33 ^{a)}	565,5 ^{a)}
Ik-145	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-F	CONH	CO	ciclopropilo	3,32 ^{a)}	507,7 ^{a)}
Ik-146	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-F	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,34 ^{a)}	549,9 ^{a)}
Ik-147	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3,31 ^{a)}	539,9 ^{a)}
Ik-148	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	523,3 ^{a)}
Ik-149	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-Cl	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4,43 ^{a)}	589,9 ^{a)}
Ik-150	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	bencilo	4,43 ^{a)}	589,9 ^{a)}
Ik-151	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-Cl	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,33 ^{a)}	565,5 ^{a)}
Ik-152	B	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	CH(CH ₃)CF ₃	3,34 ^{a)}	477,7 ^{a)}
Ik-153	B	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	2,26 ^{a)}	439,9 ^{a)}
Ik-154	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,30 ^{a)}	463,3 ^{a)}
Ik-155	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,31 ^{a)}	489,9 ^{a)}
Ik-156	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,36 ^{a)}	531,1 ^{a)}
Ik-157	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,35 ^{a)}	537,7 ^{a)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-158	B	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometilato	3,30 ^{a)}	522,2 ^{a)}
Ik-159	B	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	2,22 ^{a)}	485,5 ^{a)}
Ik-160	B	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,37 ^{a)}	508,8 ^{a)}
Ik-161	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	CH(CH ₃)CF ₃	3,39 ^{a)}	545,5 ^{a)}
Ik-162	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4,45 ^{a)}	537,7 ^{a)}
Ik-163	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	H	2,23 ^{a)}	465,5 ^{a)}
Ik-164	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	1-trifluorometilato	5,54 ^{a)}	595,5 ^{a)}
Ik-165	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3,36 ^{a)}	573,3 ^{a)}
Ik-166	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-CH ₃	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	519,9 ^{a)}
Ik-167	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4,47 ^{a)}	547,7 ^{a)}
Ik-168	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	3,35 ^{a)}	507,7 ^{a)}
Ik-169	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	525,5 ^{a)}
Ik-170	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-Cl	C-H	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,38 ^{a)}	538,8 ^{a)}
Ik-171	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,37 ^{a)}	581,1 ^{a)}
Ik-172	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4,43 ^{a)}	599,9 ^{a)}
Ik-173	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,37 ^{a)}	592,2 ^{a)}
Ik-174	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometilato	3,35 ^{a)}	604,4 ^{a)}
Ik-175	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,39 ^{a)}	549,9 ^{a)}
Ik-176	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	Fenil	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4,40 ^{a)}	567,7 ^{a)}
Ik-177	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4,42 ^{a)}	635,5 ^{a)}
Ik-178	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,44 ^{a)}	626,6 ^{a)}
Ik-179	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,25 ^{a)}	491,1 ^{a)}
Ik-180	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-NO ₂	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,37 ^{a)}	516,6 ^{a)}
Ik-181	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-NO ₂	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,38 ^{a)}	557,7 ^{a)}
Ik-182	A	CF ₃	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,20 ^{a)}	513,3 ^{a)}
Ik-183	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,35 ^{a)}	597,7 ^{a)}
Ik-184	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4,47 ^{a)}	647,7 ^{a)}
Ik-185	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-OCH ₃	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,32 ^{a)}	501,1 ^{a)}
Ik-186	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,3-dicloroprop-2-en-1-ilo	4,49 ^{a)}	572,2 ^{a)}

(continuación)

N.º EJ.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-187	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-ciano	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,30 ^{a)}	530,0 ^{a)}
Ik-188	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,39 ^{a)}	523,3 ^{a)}
Ik-189	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4,44 ^{a)}	573,3 ^{a)}
Ik-190	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,31 ^{a)}	565,5 ^{a)}
Ik-191	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,37 ^{a)}	535,5 ^{a)}
Ik-192	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4,45 ^{a)}	585,5 ^{a)}
Ik-193	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,30 ^{a)}	577,7 ^{a)}
Ik-194	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SO ₂ CH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,22 ^{a)}	567,7 ^{a)}
Ik-195	A	CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,29 ^{a)}	455,5 ^{a)}
Ik-196	A	CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,38 ^{a)}	489,9 ^{a)}
Ik-197	A	CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,25 ^{a)}	441,1 ^{a)}
Ik-198	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,37 ^{a)}	596,6 ^{a)}
Ik-199	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4,43 ^{a)}	647,7 ^{a)}
Ik-200	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,42 ^{a)}	639,9 ^{a)}
Ik-201	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,30 ^{a)}	551,1 ^{a)}
Ik-202	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Cl	C-H	CONH	CO	bencilo	4,49 ^{a)}	601,1 ^{a)}
Ik-203	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Cl	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,45 ^{a)}	593,3 ^{a)}
Ik-204	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	630,0 ^{a)}
Ik-205	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	bencilo	4,45 ^{a)}	681,1 ^{a)}
Ik-206	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,48 ^{a)}	672,2 ^{a)}
Ik-207	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	628,8 ^{a)}
Ik-208	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4,42 ^{a)}	678,8 ^{a)}
Ik-209	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,48 ^{a)}	670,0 ^{a)}
Alk-210	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,32 ^{a)}	676,6 ^{a)}
Alk-211	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4,49 ^{a)}	726,6 ^{a)}
Ik-212	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,45 ^{a)}	718,8 ^{a)}
Ik-213	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,31 ^{a)}	584,4 ^{a)}
Ik-214	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Cl	C-H	CONH	CO	bencilo	4,42 ^{a)}	635,5 ^{a)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-215	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Cl	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,44 ^{a)}	627,7 ^{b)}
Ik-216	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	etil	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,33 ^{a)}	561,1 ^{a)}
Ik-217	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	etil	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	519,9 ^{a)}
Ik-218	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	1-metiltilo	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4,42 ^{a)}	533,3 ^{a)}
Ik-219	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₂ OC H ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,30 ^{a)}	535,5 ^{a)}
Ik-220	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₂ OC H ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,32 ^{a)}	577,7 ^{a)}
Ik-221	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	551,1 ^{a)}
Ik-222	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4,45 ^{a)}	601,1 ^{a)}
Ik-223	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,49 ^{a)}	593,3 ^{a)}
Ik-224	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,39 ^{a)}	649,9 ^{a)}
Ik-225	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	615,5 ^{a)}
Ik-226	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,35 ^{a)}	657,7 ^{b)}
Ik-227	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4,40 ^{b)}	665,5 ^{a)}
Ik-228	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,38 ^{b)}	611,1 ^{a)}
Ik-229	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4,44 ^{a)}	619,9 ^{a)}
Ik-230	A	CF(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,20 [M-F] ^{a)}	427,7 ^{b)}
Ik-231	A	CHF ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,26 ^{b)}	437,7 ^{b)}
Ik-232	A	CHF ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	2,22 ^{a)}	471,1 ^{a)}
Ik-234	A	OCHF ₂	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,27 ^{a)}	385,5 ^{b)}
Ik-235	A	ciclopropilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,20 ^{a)}	437,7 ^{b)}
Ik-236	A	OCHF ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,28 ^{a)}	505,5 ^{b)}
Ik-237	A	OCHF ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,21 ^{a)}	462,2 ^{b)}
Ik-238	A	OCHF ₂	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,22 ^{b)}	419,9 ^{a)}
Ik-239	A	OCHF ₂	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,29 ^{a)}	460,0 al
Ik-240	A	OCHF ₂	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,24 ^{a)}	511,1 ^{a)}
Ik-241	A	OCHF ₂	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,22 ^{a)}	553,3 ^{b)}
Ik-242	A	CF ₃ CH ₂ O	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,29 ^{a)}	451,1 ^{a)}
Ik-243	A	CF ₃ CH ₂ O	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,37 ^{b)}	492,2 ^{b)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-244	A	CF ₃ CH ₂ O	I	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,34 ^{a)}	584,4 ^{a)}
Ik-245	A	CF ₃ CH ₂ O	I	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,25 ^{a)}	542,2 ^{a)}
Ik-246	A	CF ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,22 ^{a)}	459,9 ^{a)}
Ik-247	A	CF ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,25 ^{a)}	417,7 ^{a)}
Ik-248	A	4-fluorofenil	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	492,2 ^{a)}
Ik-249	A	4-(trifluorometil)fenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	543,3 ^{a)}
Ik-250	A	2,4-diclorofenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,39 ^{a)}	543,3 ^{a)}
Ik-251	A	4-(trifluorometoxi)fenil	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,36 ^{a)}	557,7 ^{a)}
Ik-252	A	2-clorofenil	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,31 ^{a)}	549,9 ^{a)}
Ik-253	A	4-(trifluorometil)fenil	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,39 ^{a)}	585,5 ^{a)}
Ik-254	A	2,4-diclorofenil	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,44 ^{a)}	585,5 ^{a)}
Ik-255	A	4-(trifluorometoxi)fenil	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,45 ^{a)}	601,1 ^{a)}
Ik-256	A	CF ₃ CH ₂ O	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,27 ^{a)}	497,7 ^{a)}
Ik-257	A	CF ₃ CH ₂ O	Br	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,36 ^{a)}	538,8 ^{a)}
Ik-258	A	3,5-bis(trifluorometil)fenilo	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4,46 ^{a)}	641,1 ^{a)}
Ik-259	A	3,5-bis(trifluorometil)fenilo	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4,49 ^{a)}	599,9 ^{a)}
Ik-260	A	CF ₃ CH ₂ O	F	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,25 ^{a)}	435,5 ^{a)}
Ik-261	A	ciclopropilo	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,28 ^{a)}	427,7 ^{a)}
Ik-262	C	CF ₂ CF ₃	prop-2-enilo	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,37 ^{a)}	475,5 ^{a)}
Ik-263	C	CF ₂ CF ₃	etilo	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,35 ^{a)}	431,1 ^{a)}
Ik-264	C	CF ₃ OC ₂ F ₄ C F ₂	I	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,36 ^{a)}	694,4 ^{a)}
Ik-265	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,30 ^{a)}	663,3 ^{a)}

(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-266	A	C4F9	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	536,6 ^{a)}
Ik-267	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropiletilo	4,48 ^{a)}	691,1 ^{a)}
Ik-268	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclobutilo	4,46 ^{a)}	6%6,6 ^{a)}
Ik-269	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	4,47 ^{a)}	696,6 ^{a)}
Ik-270	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(piridin-3-il)etilo	2,27 ^{b)}	570,0 ^{b)}
Ik-271	B	CF ₂ CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,42 ^{b)}	501,1 ^{b)}
Ik-272	B	CF ₂ CF ₃	etil	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,68 ^{b)}	515,5 ^{b)}
Ik-273	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	[4-(trifluorometil)-1,1-tiazol-2-il]metilo	3,75 ^{b)}	629,9 ^{b)}
Ik-274	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-cianopropan-2-ilo	3,37 ^{b)}	531,1 ^{b)}
Ik-275	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-cian-1-metoxipropan-2-ilo	3,37 ^{b)}	562,2 ^{b)}
Ik-276	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]etilo	4,00 ^{b)}	695,5 ^{b)}
Ik-277	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etilo	4,00 ^{b)}	644,4 ^{b)}
Ik-278	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1-dioxido-2,2-dihidrotofen-3-ilo	2,80 ^{b)}	581,1 ^{b)}
Ik-279	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(1R,2S)-2-metilciclopropilo	3,37 ^{b)}	519,9 ^{b)}
Ik-280	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(1R,2R)-2-metilciclopropilo	3,46 ^{b)}	519,9 ^{b)}
Ik-281	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo	3,53 ^{b)}	591,1 ^{b)}
Ik-282	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-clorobencilo	4,05 ^{b)}	589,9 ^{b)}
Ik-283	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-clorobencilo	4,05 ^{b)}	589,9 ^{b)}
Ik-284	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(2-fluorofenil)etilo	4,00 ^{b)}	587,7 ^{b)}
Ik-285	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	tetrahidro-2H-piran-4-ilo	3,06 ^{b)}	549,9 ^{b)}
Ik-286	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-etilciclopropilo	3,84 ^{b)}	533,3 ^{b)}
Ik-287	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclo-pent-3-en-1-ilo	3,63 ^{b)}	531,1 ^{b)}
Ik-288	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(1-clorociclopropil)etilo	4,05 ^{b)}	567 ^{b)}
Ik-289	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metil-1-(metilsulfanil)prop an-2-ilo	4,05 ^{b)}	567,7 ^{b)}
Ik-290	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-fluoropropan-2-ilo	3,28 ^{b)}	525,5 ^{b)}

(continuación)

N.º E.J.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-291	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,3,3-trifluoropropilo	3,53 ^{b)}	561,1 ^{b)}
Ik-292	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-cianetilo	3,02 ^{b)}	517,7 ^{b)}
Ik-293	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	but-3-in-2-ilo	3,28 ^{b)}	516,6 ^{b)}
Ik-294	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo	3,63 ^{b)}	561,1 ^{b)}
Ik-295	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2Z)-3-clorobut-2-en-1-ilo	3,73 ^{b)}	553,3 ^{b)}
Ik-296	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(trifluorometil)ciclopropilo	3,58 ^{b)}	573,3 ^{b)}
Ik-297	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1,1-triflorbitan-2-ilo	3,89 ^{b)}	575,5 ^{b)}
Ik-298	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1,1-triflorpentan-2-ilo	4,11 ^{b)}	589,9 ^{b)}
Ik-299	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4,4,4-triflorbutan-2-ilo	3,63 ^{b)}	575,5 ^{b)}
Ik-300	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4,4,4-trifloro-2-metilbutan-2-ilo	4,00 ^{b)}	589,9 ^{b)}
Ik-301	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metil-1-(metilsulfonil)prop an-2-ilo	3,02 ^{b)}	599,9 ^{b)}
Ik-302	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	3,78 ^{b)}	597,7 ^{b)}
Ik-303	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(3-fluorofeni)etilo	3,89 ^{b)}	587,7 ^{b)}
Ik-304	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-metilbencilo	3,94 ^{b)}	569,9 ^{b)}
Ik-305	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilbencilo	3,89 ^{b)}	569,9 ^{b)}
Ik-306	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-metilbencilo	3,94 ^{b)}	569,9 ^{b)}
Ik-307	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo	3,78 ^{b)}	561,1 ^{b)}
Ik-308	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,4-diflorobencilo	3,94 ^{b)}	591,1 ^{b)}
Ik-309	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,4-diflorobencilo	3,94 ^{b)}	591,1 ^{b)}
Ik-310	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2S)-1,1,1-trifloro-3-metilbutan-2-ilo	3,89 ^{b)}	589,9 ^{b)}
Ik-311	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	3,28 ^{b)}	523,3 ^{b)}
Ik-312	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-fluorobencilo	3,73 ^{b)}	573,3 ^{b)}
Ik-313	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	piridin-4-ilmetilo	1,93 ^{b)}	555,5 ^{b)}

(continuación)

N.º EJ.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-314	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	3,14 ^(a)	524,1 ^(a)
Ik-315	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	N	CONH	CO	prop-2-enilo	3,42 ^(a)	552,0 ^(a)
Ik-316	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	prop-2-enilo	3,38 ^(a)	506,1 ^(a)
Ik-317	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,61 ^(a)	548,1 ^(a)
Ik-318	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	ciclopropilo	3,24 ^(a)	506,1 ^(a)
Ik-319	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	2,28 ^(a)	524,1 ^(a)
Ik-320	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,37 ^(a)	548,0 ^(a)
Ik-321	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	3,15 ^(a)	506,0 ^(a)
Ik-322	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,03 ^(a)	506,1 ^(a)
Ik-323	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	2,2-difluorociclopropilo	3,22 ^(a)	542,0 ^(a)
Ik-324	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	propilo	3,33 ^(a)	508,0 ^(a)
Ik-325	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	2-metilciclopropil	3,35 ^(a)	520,0 ^(a)
Ik-326	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	1-metil etilo	3,28 ^(a)	508,1 ^(a)
Ik-327	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	2,28 ^(a)	524,1 ^(a)
Ik-328	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	3,43 ^(a)	540,0 ^(a)
Ik-329	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	1-trifluorometil etilo	3,62 ^(a)	562,2 ^(a)
Ik-330	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	n.d. ^(a)	472,2 ^(a)
Ik-331	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	3,46 ^(a)	490,1 ^(a)
Ik-332	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	3,65 ^(a)	568,0 ^(a)
Ik-333	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,97 ^(a)	592,0 ^(a)
Ik-334	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometil etilo	4,23 ^(a)	606,6 ^(a)
Ik-335	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2-metil-1-(metilsulfamilo)prop an-2-ilo	4,50 ^(a)	613,9 ^(a)
Ik-336	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	propilo	3,82 ^(a)	552,0 ^(a)
Ik-337	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropil etilo	4,14 ^(a)	578,0 ^(a)
Ik-338	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	3,73 ^(a)	549,9 ^(a)
Ik-339	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CON(CH ₂ C H ₃)	CO	ciclopropilo	4,47 ^(a)	643,3 ^(a)
Ik-340	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(CH ₃)	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,84 ^(b)	561,1 ^(a)

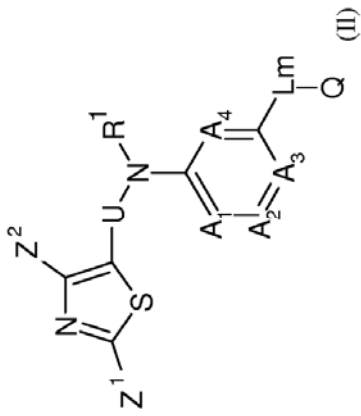
(continuación)

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-341	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(CH ₃)	CO	2,2-difluoroetil	3,53 ^{b)}	543,3 ^{b)}
Ik-342	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(ciclopropilo)	CO	piridin-2-ilmetilo	3,47 ^{b)}	596,6 ^{b)}
Ik-343	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H		CO	3,3-difluorazetidín-1-ilo	3,58 ^{b)}	541,1 ^{b)}
Ik-344	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH(CH ₂ CH ₃)	CO	ciclopropilo	3,84 ^{b)}	533,3 ^{b)}
Ik-345	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CO	CO	4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo	3,94 ^{b)}	601,1 ^{b)}
Ik-346	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(ciclopropilo)	CO	ciclopropilo(tetrahidro-2H-píran-4-il)amino	3,77 ^{b)}	589,9 ^{b)}
Ik-347	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	SO ₂	ciclopropilo	3,38 ^{a)}	541,1 ^{a)}
Ik-348	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	SO ₂	1-ciclopropiletilo	4,48 ^{a)}	569,9 ^{a)}

ES 2 616 230 T3

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ik), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z^1 , Z^2 , Z^3 , R^1 , A_4 , A_3 , A_2 , A_1 , L_m , U y Q indicados en la Tabla 6.

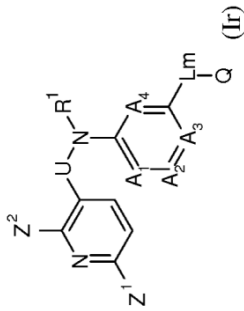
Tabla 7



N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
II-1	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,37 ^{a)}	508,8 ^{a)}

Tabla 8

N.º Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R1	A4	A3	A2	A1	L	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ir-1	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,48 ^{a)}	418,0 ^{a)}
Ir-2	A	CF ₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,27 ^{a)}	398,0 ^{a)}
Ir-3	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metil-etilo	2,68 ^{a)}	420,0 ^{a)}
Ir-4	A	CF ₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metil-etilo	2,53 ^{a)}	400,1 ^{a)}
Ir-5	A	CF ₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	metilo	1,97 ^{a)}	372,0 ^{a)}
Ir-6	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	metilo	2,16 ^{a)}	392,0 ^{a)}
Ir-7	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Me	CONH	CO	prop-2-enilo	2,68 ^{a)}	432,0 ^{a)}
Ir-8	A	CF ₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Me	CONH	CO	prop-2-enilo	2,45 ^{a)}	412,1 ^{a)}
Ir-9	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,82 ^{a)}	460,0 ^{a)}
Ir-10	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-prop-2-enilo	2,86 ^{a)}	453,0 ^{a)}
Ir-11	A	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,27 ^{a)}	440,0 ^{a)}



ES 2 616 230 T3

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ir), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 8.

¹En la masa dada, se trata del pico del patrón isotópico del ión [M+H]⁺ con la mayor intensidad, en caso de que se detectase el ión [M-H]⁻, se caracteriza el dato de masa por ².

5 ² En la masa dada, se trata del pico del patrón isotópico del ión [M-H]⁻ con la mayor intensidad.

10 a) Nota para la determinación de los valores de logP y detección de masa: la determinación de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C18).Agilent 1100 LC-System; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 µm; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,09 % de ácido fórmico); gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 4,25 min, entonces 95% de acetonitrilo durante 1,25 min adicionales; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza mediante un Agilent MSD-System.

15 b) Nota para la determinación de los valores de logP y detección de masa: la determinación de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C18).HP1100, 50*40,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 µm; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,08 % de ácido fórmico); gradiente lineal de 5% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 1,70 min, entonces 95% de acetonitrilo durante 1,00 min adicional; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza mediante el detector de masas Micromass ZQ2000 de la compañía Waters.

20

Tabla 9

N.º Ej.	Datos de RMN
la-1	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,91 (s a, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 6,60 (s a, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 1H), 0,01-0,04 (m, 2H), 0,00-0,06 (m, 2H) ppm.
lb-1	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,05 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,78--7,76 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H) ppm.
lb-2	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,08 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 5,51-5,54 (q, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H) ppm.
lb-3	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,01 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,06-0,02 (m, 2H) ppm.
lb-4	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,07 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,95-9,92 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 1H), 4,41-4,44 (m, 2H) ppm.
lb-5	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,04 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,66-5,56 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H) ppm.
lb-9	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,07 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,94 (t, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 4,41-4,42 (m, 2H) ppm.
lb-14	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,00 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,76-7,74 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 2,27 (s, 6H) ppm.
lb-16	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s a, 1H), 9,90 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 4,43-4,43 (m, 2H) ppm.
lb-19	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,03 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,02-0,08 (m, 2H), 0,06-0,02 (m, 2H) ppm.
lb-24	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,00 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,90 (t, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 4,41-4,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) ppm.
lb-27	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,01 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 7,70 -7,77 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 0,02-0,08 (m, 2H), 0,06-0,02 (m, 2H) ppm.
lb-30	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,05 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,76 -7,70 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,23-2,25 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,02-0,08 (m, 2H), 0,06-0,02 (m, 2H) ppm.
lb-33	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (s a, 1H), 4,43-4,44 (m, 2H) ppm.
lb-34	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (s a, 1H), 4,43-4,44 (m, 2H) ppm.
lb-35	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70-7,78 (m, 6H), 4,43 (d, 2H) ppm.
lb-36	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 11,16 (s, 1H), 9,90 (s a, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 0,03-0,08 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H) ppm.
lb-37	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 0,06-0,02 (m, 1H), 0,02-0,03 (m, 2H), 0,08-0,07(m, 2H) ppm.

ES 2 616 230 T3

(continuación)

N.º Ej.	Datos de RMN
le-1	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,03 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,06-0,02 (m, 2H) ppm.
li-1	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,03 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,06-0,02 (m, 2H) ppm.
lj-1	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 5,57-5,50 (q, 2H), 2,25-2,20 (m, 1H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H) ppm.
lj-2	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 6,62-5,55 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H) ppm.
lj-4	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,91 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,61-6,62 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 0,08-0,03 (m, 2H), 0,09-0,05 (m, 2H) ppm.
lk-1	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,95 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,64 (s a, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 0,02-0,09 (m, 2H), 0,07-0,00 (m, 2H) ppm.
lk-2	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,96 (s a, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,38 (s, 3H) ppm.
lk-3	RMN-1H (DMSO-d6) 11,14 (s, 1H), 8,89 (1H, t, J= 2 Hz, NH), 7,71 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,78 (1H, dd: J= 9, 2 Hz), 7,70 (1H, d, J= 9 Hz), 4,45 (2H, dd, J= 5,5, 2,2 Hz), 4,40 (3H, s), 3,37 (1H,s) ppm.
lk-6	RMN-1H (d3-acetonitrilo-d3) 9,90 (s, 1H, a), 7,77 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (s, 1H, a), 3,38 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,15 (m, 1H) ppm.
lk-7	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,91 (s a, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,63 (s a, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 0,03-0,09 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H) ppm.
lk-9	RMN-1H (DMSO-d6) 8,89 (1H, d, J= 4 Hz, NH), 7,70 (1H, dd, J= 8, 2,2 Hz), 7,78 (1H, s), 7,70 (1H, d, J= 8 Hz), 4,4 (1H, ddd, J= 62, 4,4 Hz), 4,40 (3H, s), 2,25 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,15 (1H, m) ppm.
lk-18	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 8,80 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 6,69 (s a, 1H), 4,47 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 1H), 0,04-0,09 (m, 2H), 0,07-0,02 (m, 2H) ppm.
lk-25	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,93 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,78 (s a, 1H), 6,68 (t, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,21-2,26 (m, 1H), 0,04-0,09 (m, 2H), 0,05-0,00 (m, 2H) ppm.
lk-43	RMN-1H (DMSO-d6) 11,13 (s, 1H), 9,92 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 4,42 (s, 3H) ppm.
lk-47	RMN-1H (DMSO-d6) 11,12 (s, 1H), 11,10 (s, 1H, isómero), 8,88 (d, 1H, NH), 8,84 (d, 1H, isómero), 7,72 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,70-7,70 (m, 4H), 4,42 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,10-1,10 (m, 4H) ppm.
lk-51	RMN-1H (DMSO-d6) 11,13 (s, 1H), 8,80 (1H, s, NH), 7,70 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J= 8, 2,2 Hz), 7,70 (1H, d, J= 8 Hz), 4,4 (1H, ddd, J= 62, 4,4 Hz), 4,40 (3H, s), 2,20 (1H, m), 1,10 (1H, m), 1,10 (1H, m) ppm.
lk-52	RMN-1H (DMSO-d6) 11,10 (s, 1H), 8,82 (t, 1H, NH), 7,70 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,40 (s, 3H) ppm.
lk-59	RMN-1H (DMSO-d6) 11,13 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 4,41 (6H, m), 1,15 (m, 2H), 0,05 (t, 3H), 0,00 (t, 2H) ppm.
lk-60	RMN-1H (DMSO-d6) 11,14 (s, 1H), 9,90 (t, 1H), 8,89 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,43 (s, 3H) ppm.
lk-62	RMN-1H (DMSO-d6) 11,12 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, NH), 7,70 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 0,00 (m, 1H), 0,00-0,05 (m, 3H) ppm.
lk-63	RMN-1H (DMSO-d6) 11,15 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, NH), 7,72 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,40 (s, 3H), 1,13 (d, 3H) ppm.
lk-64	RMN-1H (DMSO-d6) 11,15 (s, 1H), 8,82 (t, 1H, NH), 7,70 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,32-3,35 (ddd, 2H), 1,15 (t, 3H, J(H,F)=18Hz) ppm.
lk-83	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,64 (s a, 1H), 6,65-6,66 (m, 1H), 5,55-6,69 (m, 1H), 3,38 (s, 3H) ppm. (mezcla de isómeros E/Z)
lk-84	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71-7,72 (m, 6H), 4,44 (d, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
lk-87	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,93 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (s a, 1H), 4,42-4,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H) ppm.
lk-90	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,96 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,63 (s a, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,11 (d, 6H) ppm.
lk-93	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,62 (s a, 1H), 5,50-5,59 (m, 1H), 5,53 (dd, 1H), 5,53 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H) ppm.
lk-100	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s a, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 6,62 (s a, H), 6,68 (dq, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,18 (d, 1H), 0,03-0,09 (m, 2H), 0,07-0,00 (m, 2H) ppm.
lk-107	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s a, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,36 (s, 3H) ppm.

ES 2 616 230 T3

(continuación)

N.º Ej.	Datos de RMN
Ik-117	(DMSO-d6) 0,05 (m, 2H), 0,02 (m, 2H), 2,22 (m, 1H) 4,41 (s, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,80 (s a, 1H).
Ik-118	(acetonitrilo-d3) 3,38 (m, 1H) 4,47 (s, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,87 (s a, 1H).
Ik-123	(acetonitrilo-d3) 0,05 (m, 2H), 0,02 (m, 2H), 2,29 (m, 1H) 4,41 (s, 3H), 7,75 - 7,75 (m, 3H), 7,7 -7,7 (m, 2H), 7,7 -7,7 (m, 2H), 7,91 (s a, 1H).
Ik-132	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3; mezcla de amidas de configuración cis y trans): δ = 6,65-7,73 (m, 4H), 3,38 y 3,34 (2 s, conjuntamente 3H), 3,35 y 3,31 (2 s, conjuntamente 3H), 2,27-2,20 (m, 1H), 0,02-0,01 (m 2 H), 0,01-0,03 (m, 2H) ppm.
Ik-137	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3; mezcla de amidas de configuración cis y trans): δ = 7,78 y 7,79 (2 d, conjuntamente 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 6,67 y 6,69 (2 s a, conjuntamente 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 3,36 y 3,38 (2 s, conjuntamente 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,17-1,13 (m, 6H), 0,03-0,00 (m, 2H), 0,03-0,08 (m, 2H) ppm.
Ik-138	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 7,78-7,70 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 3,34-4,42 (m, 7H), 1,14 (t, 3H) ppm.
Ik-142	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,96 (s a, 1H), 8,86 (d, 1H), 7,77-7,72 (m, 6H), 4,44 (d, 2H), 3,38 (s, 3H) ppm.
Ik-146	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s a, 1H), 8,82 (dd, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,72 (t, 1H), 4,48-4,46 (m, 2H), 4,40 (s, 3H) ppm.
Ik-147	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,90 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,68 (s a, 1H), 4,41 (s, 3H), 2,20-2,25 (m, 1H), 0,04-0,09 (m, 2H), 0,08-0,02 (m, 2H) ppm.
Ik-149	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,90 (s a, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,75-7,76 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 5H), 4,44 (d, 2H), 3,38 (s, 3H) ppm.
Ik-151	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 8,89 (s a, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,75 (s a, 1H), 4,47-4,46 (m, 2H), 4,43 (s, 3H) ppm.
Ik-154	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 8,83 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (s a, 1H), 4,42-4,42 (m, 2H), 4,47 (s, 3H) ppm.
Ik-155	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,91 (s a, 1H), 7,77-8,80 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 6,62 (s a, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 0,05-0,09 (m, 2H), 0,09-0,03 (m, 2H) ppm.
Ik-156	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,93 (s a, 1H), 8,84-8,87 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,76 (dd, 1H), 4,45-4,46 (m, 1H), 3,38 (s, 3H) ppm.
Ik-158	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 8,84 (s a, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 4,49-4,48 (m, 1H), 4,47 (s, 3H), 1,19 (d, 3H) ppm.
Ik-161	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s a, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,11 (d, 3H) ppm.
Ik-162	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,96 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 7H), 4,44 (d, 2H), 3,38 (s, 3H) ppm.
Ik-167	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,90 (s a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,63 (s a, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,03-0,08 (m, 2H), 0,06-0,00 (m, 2H) ppm.
Ik-169	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,97 (s a, 1H), 8,82-8,19 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,76 (s a, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 1H), 0,03-0,00 (m, 2H), 0,03-0,09 (m, 2H) ppm.
Ik-170	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 8,83 (s a, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,69 (s a, 1H), 4,41 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 0,03-0,09 (m, 2H), 0,04-0,09 (m, 2H) ppm.
Ik-172	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,93 (s a, 1H), 7,70-7,71 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 5H), 7,73 (s a, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
Ik-173	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,96 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 4,42-4,41 (m 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
Ik-174	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,94 (s a, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,77 (s a, 1H), 4,48-4,48 (m 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
Ik-175	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,95 (s a, 1H), 7,73-7,75 (m, 3H), 6,67 (s a, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 1H), 0,03-0,09 (m, 2H), 0,00-0,02 (m, 2H) ppm.
Ik-178	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 11,10 (s, 1H), 9,95 (t, 1H), 8,87 (d, 3H), 7,73 (d, 1H), 4,41-4,42 (m, 5H) ppm.
Ik-179	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,95 (s a, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,69 (s a, 1H), 2,21-2,29 (m, 1H), 0,02-0,01 (m 2 H), 0,01-0,04 (m, 2H) ppm.
Ik-181	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,91 (s a, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,72 (s a, 1H), 4,44-4,44 (m, 1H), 3,39 (s, 3H) ppm.
Ik-183	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,91 (s a, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 6,68 (s a, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 0,03-0,09 (m, 2H), 0,02-0,05 (m, 2H) ppm.
Ik-187	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,93 (s a, 1H), 8,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,68 (s a, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,22-2,27 (m, 1H), 0,05-0,01 (m, 2H), 0,08-0,03 (m, 2H) ppm.
Ik-189	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 7,78 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74-7,72 (m, 6H), 4,44 (d, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.

ES 2 616 230 T3

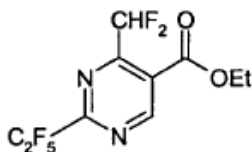
(continuación)

N.º Ej.	Datos de RMN
Ik-192	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,96 (s a, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,72-7,76 (m, 7H), 4,45 (d, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) ppm.
Ik-194	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,94 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,66 (s a, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 0,00-0,06 (m, 2H), 0,08-0,02 (m, 2H) ppm.
Ik-197	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,68 (s a, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 0,03-0,00 (m, 2H), 0,04-0,01 (m, 2H) ppm.
Ik-199	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s a, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,38 (dt, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 4,44 (d, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) ppm.
Ik-203	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,95 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,73 (s a, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) ppm.
Ik-204	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,95 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,61 (s a, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 1H), 0,03-0,01 (m, 2H), 0,08-0,04 (m, 2H) ppm.
Ik-208	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,95 (s a, 1H), 8,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 5H), 7,74 (s a, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
Ik-213	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,94 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 6,65 (s a, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,26-2,29 (m, 1H), 0,03-0,00 (m, 2H), 0,08-0,02 (m, 2H) ppm.
Ik-216	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,98 (s a, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (s a, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,43-4,43 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 3H) ppm.
Ik-218	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,99 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,68 (s a, 1H), 4,46-1,15 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 1,19 (d, 6H), 0,02-0,09 (m, 2H), 0,08-0,02 (m, 2H) ppm.
Ik-220	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,90 (s a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (s a, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,42-4,41 (m, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
Ik-222	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,93 (s a, 1H), 8,85 (t, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,74-7,78 (m, 5H), 4,44 (d, 2H), 3,38 (s, 3H) ppm.
Ik-229	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,94 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,77-7,74 (m, 7H), 4,44 (d, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
Ik-230	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 11,19 (s a, 1H), 8,82 (d a, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,22-2,23 (m, 1H), 1,14 (d, 6H), 0,08-0,01 (m, 2H), 0,01-0,05 (m, 2H) ppm.
Ik-231	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 11,18 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 4,40 (s, 3H), 2,23-2,28 (m, 1H), 0,01-0,04 (m, 2H), 0,03-0,06 (m, 2H) ppm.
Ik-235	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,03 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,02 (m, 2H), 0,00 (m, 2H), 0,09 (m, 2H), 0,03 (m, 2H) ppm.
Ik-236	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,09 (s, 1H), 9,93 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,77 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm.
Ik-239	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,04 (s, 1H), 9,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,38 (s, 1H) ppm.
Ik-240	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,05 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 0,09 (m, 2H), 0,03 (m, 2H) ppm.
Ik-243	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,08 (s, 1H), 9,91 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,32 (s, 3H) ppm.
Ik-245	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,00 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,31 (sm 3H), 2,24 (m, 1H), 0,00 (m, 2H), 0,03 (m, 2H) ppm.
Ik-246	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,00 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,36 (s, 3H) ppm.
Ik-248	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,04 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 0,00 (m, 2H), 0,02 (m, 2H) ppm.
Ik-249	RMN-1H (400 MHz, d6-DMF): δ = 10,09 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,86 (d, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 4,44 (s, 4H), 2,27 (m, 1H), 0,08 (m, 2H), 0,03 (m, 2H) ppm.
Ik-25	RMN-1H (400 MHz, acetonitrilo-d3): δ = 9,93 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,78 (s a, 1H), 6,68 (t, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,21-2,26 (m, 1H), 0,04-0,09 (m, 2H), 0,05-0,00 (m, 2H) ppm.
Ik-253	RMN-1H (400 MHz, d6-DMF): δ = 10,02 (s, 1H), 9,96 (t, 1H), 8,86 (d, 2H), 8,84 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,44 (s, 3H) ppm.
Ik-257	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,09 (s, 1H), 9,90 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,31 (s, 3H) ppm.
Ik-258	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 11,14 (s, 1H), 9,93 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,41 (s, 3H) ppm.
Ik-259	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 11,18 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 2,24 (m, 1H), 0,00 (m, 2H), 0,05 (m, 2H) ppm.
Ik-260	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,09 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 0,00 (m, 2H), 0,04 (m, 2H) ppm.
Ik-261	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,07 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,04 (m, 2H), 0,05 (m, 2H), 0,09 (m, 2H), 0,04 (m, 2H) ppm.

ES 2 616 230 T3

(continuación)

N.º Ej.	Datos de RMN
Ik-262	(acetonitrilo-d3) 0,02 (m, 2H), 0,05 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 4,44 (s, 3H), 4,46 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 7,7-7,7 (m, 2H), 7,77-7,76 (m, 1H), 9,9 (s a, 1H).
Ik-263	(DMSO-d6) 0,05 (m, 2H), 0,00 (m, 2H), 1,10 (t, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,25 (m, 1H) 3,36 (s, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,86 (s a, 1H).
Ik-264	(DMSO-d6) 0,06 (m, 2H), 0,02 (m, 2H), 2,27 (m, 1H) 4,47 (s, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,80 (s a, 1H).
Ik-265	(DMSO-d6) 0,07 (m, 2H), 0,03 (m, 2H), 2,23 (m, 1H) 4,49 (s, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,80 (s a, 1H).
Ik-269	(DMSO-d6) 3,33 (m, 2H) 4,43 (s, 3H), 6,61 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,89 (m, 1H).
Ik-270	RMN-1H (d3-acetonitrilo-d3) 9,95 (s, 1H, a), 8,80 (s, 1H, a), 7,70 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 3H), 5,55 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,10 (d, 3H) ppm.
Ik-272	RMN-1H (DMSO-d6) 10,04 (s, 1H), 9,90 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,25 (q, 2H), 1,19 (t, 3H) ppm.
Ik-273	RMN-1H (DMSO-d6) 11,16 (s, 1H), 9,92 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,43 (s, 3H) ppm.
Ik-276	RMN-1H (DMSO-d6) 11,13 (s, 1H), 9,96 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,36 (s, 3H) ppm.
Ik-278	RMN-1H (DMSO-d6) 11,14 (s, 1H), 9,93 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,42 (s, 3H), 3,30 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H) ppm.
Ik-279	RMN-1H (d3-acetonitrilo-d3) 9,98 (s, 1H, a), 7,72 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,62 (s, 1H, a), 3,38 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,05 (m, 1H), 0,05 (m, 1H) ppm.
Ik-280	RMN-1H (d3-acetonitrilo-d3) 9,97 (s, 1H, a), 7,78 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,60 (s, 1H, a), 3,37 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 0,05 (m, 1H), 0,05 (m, 1H), 0,05 (m, 1H) ppm.
Ik-281	RMN-1H (DMSO-d6) 11,13 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,40 (q, 2H, J(H,F)=9Hz), 4,42 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,30 (m, 2H) ppm.
Ik-285	RMN-1H (DMSO-d6) 11,10 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 4,42 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 1,15 (m, 2H), 1,10 (m, 2H) ppm.
Ik-287	RMN-1H (DMSO-d6) 11,19 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 7,70-7,70 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,42 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,28 (m, 2H) ppm.
Ik-288	RMN-1H (DMSO-d6) 11,11 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,42 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,10-1,10 (m, 3H) ppm.
Ik-289	RMN-1H (DMSO-d6) 11,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,43 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 1,16 (s, 3H) ppm.
Ik-293	RMN-1H (d3-acetonitrilo-d3) 9,90 (s, 1H, a), 7,72 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (d, 1H, a), 4,46 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,16 (d, 3H) ppm.
Ik-299	RMN-1H (DMSO-d6) 11,14 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,42 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 1,14 (d, 3H) ppm.
Ik-300	RMN-1H (DMSO-d6) 11,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,42 (s, 3H), 3,35 (q, 2H, J(H,F)= 13Hz), 1,12 (s, 6H) ppm.
Ik-311	RMN-1H (DMSO-d6) 8,89 (1H, d, J= 4 Hz, NH), 7,70 (1H, dd, J= 8, 2,2 Hz), 7,78 (1H, s), 7,70 (1H, d, J= 8 Hz), 4,4 (1H, ddd, J= 62, 4,4 Hz), 4,40 (3H, s), 2,25 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,15 (1H, m) ppm.
Ik-342	RMN-1H (DMSO-d6) 11,11 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (t, 1h), 4,45 (s, 2H, a), 4,44 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 0,05 (m, 2H), 0,05 (m, 2H) ppm.
Ik-345	RMN-1H (DMSO-d6) 11,13 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,10-1,10 (m, 4H) ppm.
Ik-347	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 0,07 (m 2H), 0,09 (m, 2H) ppm.
Ik-348	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,80 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 1,17 (d, 3H), 0,00 (m, 1H), 0,03 (m, 1H), 0,03 (m, 2H), 0,02 (m, 1H) ppm.
Il-1	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 11,15 (m a, 1H), 8,83 (d a, 1H), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 0,09-0,02 (m, 2H), 0,03-0,05 (m, 2H) ppm.
Ir-2	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,00 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 0,02-0,07 (m, 2H), 0,05-0,02 (m, 2H) ppm.
Ir-10	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,09 (s, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,66-5,56 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H) ppm.
Ir-11	RMN-1H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 10,06 (s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,75-7,77 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 4,40-4,41 (m, 1H), 2,24 (s, 3H) ppm.

Preparación de los compuestos de partida4-(Difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

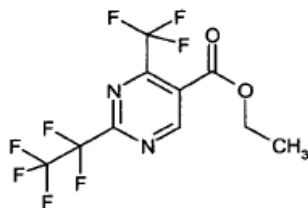
- 5 Se agita durante 4 días a reflujo una mezcla de 1,620 g (10 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida (comercial) y 2,222 g (10 mmol) de (2Z)-2-(etoximetiliden)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (para la preparación, véase el documento WO 2005/123690) en 10 ml de etanol absoluto tras la adición de 0,680 g (10 mmol) de etilato de sodio. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo con 10 ml de agua y se extrae dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con 5 ml de agua y 5 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. Después de purificación cromatográfica con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, se obtienen 1,264 g (3,95 mM, 39,5% del teórico) de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,58 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,38 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM³): logP = 3,42; masa (m/z) = 321 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

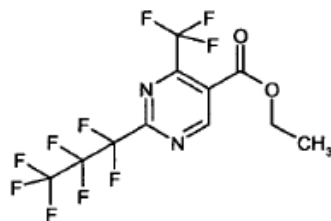
- 15 2-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetiliden)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (comercialmente disponible) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,66 (s, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM³): logP = 3,86; masa (m/z)= 339 [M+H]⁺.

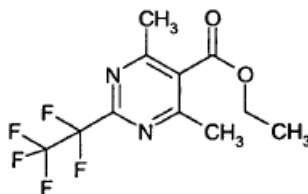
- 20 2-(Heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetiliden)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (comercialmente disponible) y 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanimidamida (comercial o, para la preparación, véase Journal of Fluorine Chemistry, 2003, 122(2), 175-182)



RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ = 9,68 (s, 1H), 4,46 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

- 25 HPLC-EM³): logP = 4,32; masa (m/z)= 389 [M+H]⁺.

4,6-Dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de (2E)-2-acetil-3-etoxibut-2-enoato de etilo (para la preparación, véase J. Med. Chem. 2006, 49, 6351) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida



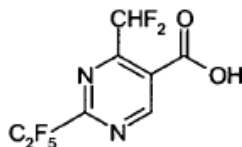
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,46 (c, 2H), 3,1 (s, 6H), 1,36 (t, 3H) ppm.

5 HPLC-EM^a): logP = 3,68; masa (m/z)= 299 [M+H]⁺.

El 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo es comercial

El 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo puede sintetizarse análogamente a las instrucciones de Bioorg. Med. Chem. Letters, 2005, 15, 4898.

Ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico



10 Se disuelven 1,150 g (3,59 mM) de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo en 4 ml de etanol absoluto. Se añaden 5,388 ml (10,77 mM) de lejía de sosa 2 N y se agita la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente.

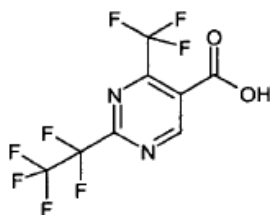
15 Se ajusta a pH 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración con succión el sólido generado, se lava con poco agua y se tritura con ciclohexano. Se obtienen 0,870 g (2,98 mM, 82,9% del teórico) de ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,55 (s, 1H), 7,58 (t, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z)= 293 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

20 Ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

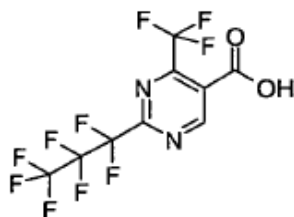


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,40 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z)= 311 [M+H]⁺.

25

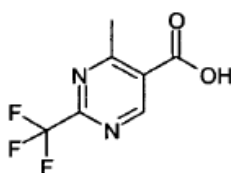
Ácido 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,50 (s, 1H) ppm.

5 HPLC-EM^a): logP = 2,23; masa (m/z)= 361 [M+H]⁺.

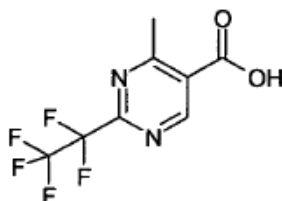
Ácido 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,19 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,26; masa (m/z)= 207 [M+H]⁺.

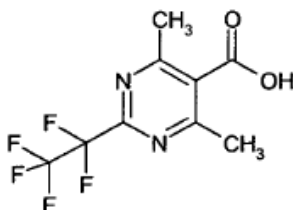
10 Ácido 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,25 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,97; masa (m/z)= 257 [M+H]⁺.

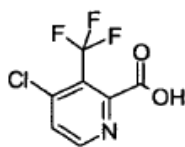
15 Ácido 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.58 (s, 6H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,63; masa (m/z)= 271 [M+H]⁺.

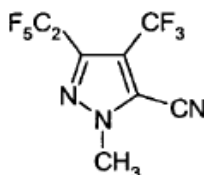
20 Se preparó ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina análogamente a la referencia bibliográfica European Journal of Organic Chemistry 2004, 18, 3793 a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,13 (d, 1H), 9,07 (d, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP = 1,16; masa (m/z)= 226 [M+H]⁺.

5-Ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol



5

Se suspenden 42,0 g (146,8 mM) de 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol [para la síntesis, véase Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 1990, (11), 2583-9] y 11,5 g (234,9 mM) de cianuro de sodio en 150 ml de acetonitrilo p.a. y a continuación se calienta en atmósfera de gas protector a temperatura de reflujo. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 300 ml de agua destilada y 300 ml de dietiléter. Se extrae la fase acuosa tres veces con dietiléter. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y a continuación se filtra. Se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida y se destila fraccionadamente el residuo así obtenido a vacío.

10

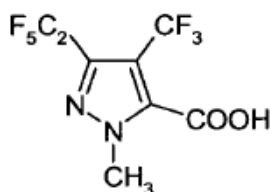
Se obtienen 37,0 g (119,9 mM, 82% del teórico) de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol en forma de un líquido incoloro (p.e.: 74°C/1 kPa).

15

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,11 (s, 3H, CH₃) ppm

CG-EM: tiempo de retención: 2,67 min; masa (m/z): 224 (M)⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxílico



Se calientan 11,0 g (37,5 mM) de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol, 22,0 ml de lejía de sosa al 50% y 7,0 ml de agua destilada en baño de aceite hasta que se funde el sólido. Se agita la mezcla de reacción a continuación durante una noche (temperatura del baño de aceite 100°C). Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 150 ml de hielo. Se agita después durante 0,5 h y se separa por filtración el sólido. Se lava el sólido con poco agua y se seca entonces a vacío de bomba de aceite.

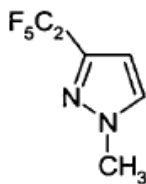
25

Se obtienen 11,2 g (35,7 mM, 95% del teórico) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,08 (s, 3H, CH₃) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 1,86; masa (m/z): 313,0 (M+H)⁺.

30

1-Metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol

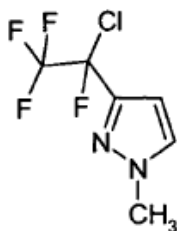
5 Se añaden gota a gota 7,18 g (155,83 mmol) de metilhidrazina a una solución de 30,90 g (141,67 mmol) de (*E*)-5-etoxi-1,1,1,2,2-pentafluoropent-4-en-3-ona (preparación: *Synthesis* 2000, 5, 738-42) en 56 ml de metanol y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Se retira por destilación la mayor parte del metanol a presión normal y se añade el residuo a hielo. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se lava a continuación la fase orgánica tres veces con solución saturada de sal común. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa por destilación el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 15,81 g (52% del teórico) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol en forma de aceite.

10 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ = 3,89 (s, 3H, CH₃), 6,57 (m, 1H, CH), 7,61(m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,29; masa (m/z): 201 (M+H)⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

1-Metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol a partir de (*E*)-5-etoxi-1-(1-cloro-1,1,2,2-tetrafluoropent-4-en-3-ona

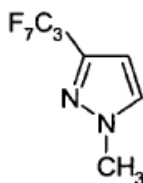


15

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ = 3,89 (s, 3H, CH₃), 6,54 (m, 1H, CH), 7,58 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,46; masa (m/z): 217 (M+H)⁺.

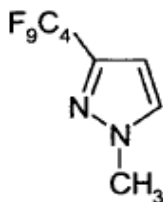
1-Metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol a partir de (*E*)-5-etoxi-1,1,1,2,2,3,3-heptafluorohept-4-en-3-ona



20 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 3,94 (s, 3H, CH₃), 6,65 (m, 1H, CH), 7,91 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,84; masa (m/z): 251 (M+H)⁺.

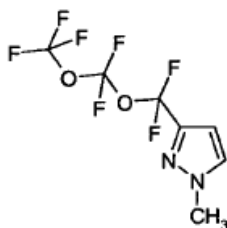
1-Metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol a partir de (*E*)-5-etoxi-1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluorohept-4-en-3-ona



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,57 (m, 1H, CH), 7,61 (m, 1H, CH) ppm;

25 HPLC-EM^a): logP = 3,38; masa (m/z): 301 (M+H)⁺.

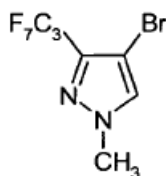
3-[[Difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol a partir de (*E*)-5-etoxi-3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-4-en-3-ona



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 3,90 (s, 3H, CH₃), 6,54 (m, 1H, CH), 7,58 (m, 1H, CH) ppm;

5 HPLC-EM^a): logP = 3,79; masa (m/z): 333 (M+H)⁺.

4-Bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol



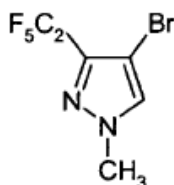
10 Se añaden gota a gota a 40°C 3,27 g (20,45 mmol) de bromo a una solución de 4,65 g (18,59 mmol) de 1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol en 18 ml de agua, se agita en primer lugar la mezcla de reacción durante 1 h a 60°C y después durante 18 horas a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 5,75 g (77,85% del teórico) de 1-metil-3-heptafluoropropil-4-bromo-1H-pirazol en forma de aceite.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 3,90 (s, 3H, CH₃), 7,73 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,53; masa (m/z): 330 (M+H)⁺.

15 Se obtuvieron del mismo modo:

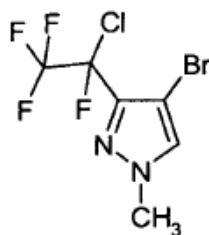
4-Bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol a partir de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 3,90 (s, 3H, CH₃), 7,77 (m, 1H, CH) ppm;

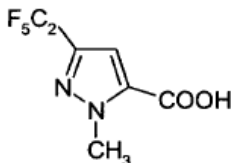
HPLC-EM^a): logP = 2,99; masa (m/z): 280 (M+H)⁺.

20 4-Bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil-1H-pirazol a partir de 1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 3,89 (s, 3H, CH₃), 7,75 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,17; masa (m/z): 296 (M+H)⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico

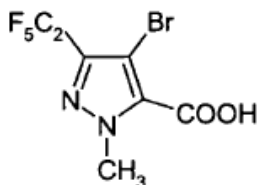
Se disponen en atmósfera de argón 5,00 g (24,99 mmol) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol en dietiléter y se enfría la solución a -78°C. Se añaden gota a gota 11,09 ml (27,73 mmol) de solución de diisopropilamido de litio 2 M en THF/heptano y se añaden a -30°C con agitación fuerte 450 g de hielo seco triturado. Después de terminado el desprendimiento de gases, se mezcla la mezcla de reacción con 235 ml de agua y se ajusta a pH 11 con lejía de sosa 1 N. Se extrae la solución alcalina tres veces con acetato de etilo y se ajusta el pH a 2 después con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de destilar el disolvente en rotavapor a presión reducida, se obtienen 1,20 g (17,75% del teórico) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico en forma de sólido.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,16 (s, 3H, CH₃), 7,14 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,08; masa (m/z): 245 (M+H)⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

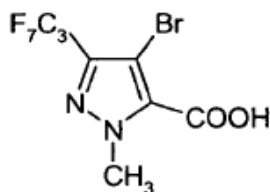
15 Ácido 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,15 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 4,69; masa (m/z): 324 (M+H)⁺.

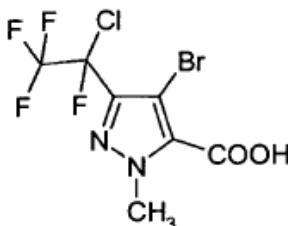
20 Ácido 4-bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,15 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,26; masa (m/z): 374 (M+H)⁺.

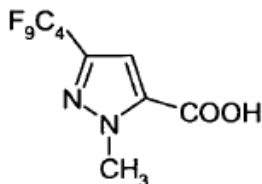
25 Ácido 4-bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,14 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,43; masa (m/z): 340 (M+H)⁺.

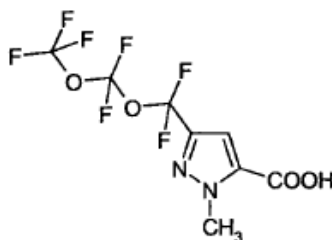
Ácido 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol



5 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,17 (s, 3H, CH₃), 7,14 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,01; masa (m/z): 345 (M+H)⁺.

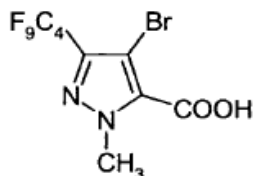
3-[[Difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol



10 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,16 (s, 3H, CH₃), 7,11 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,38; masa (m/z): 377 (M+H)⁺.

Ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico



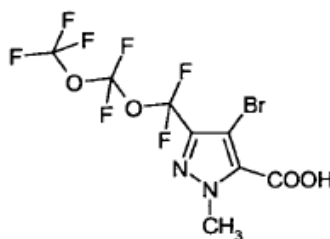
15 Se añaden gota a gota a 40°C 0,255 g (1,60 mmol) de bromo a una solución de 0,50 g (1,45 mmol) de 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol en 3,5 ml de agua, se agita la mezcla de reacción en primer lugar durante 1 hora a 60°C y después durante 3 días a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 0,54 g (80,12% de teórico) de ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazolocarboxílico en forma de aceite.

20 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,16 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,17; masa (m/z): 424 (M+H)⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

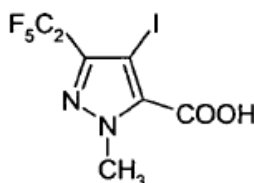
Ácido 4-bromo-3-({[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de ácido 3-{{[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,14 (s, 3H, CH₃), ppm;

5 HPLC-EM^a): logP = 3,56; masa (m/z): 456 (M+H)⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxílico



Se añaden 1,34 g (2,46 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) a una solución de 1,20 g (4,91 mmol) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol en 4,3 ml de acetonitrilo y a continuación 0,75 g (2,95 mmol) de yodo y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Después de añadir 20 ml de diclorometano, se lava en primer lugar con agua, con solución de bisulfito de sodio y finalmente con solución saturada de sal común. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 1,28 g (47% del teórico) de ácido 4-yodo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazolcarboxílico en forma de aceite.

10

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,16 (s, 3H, CH₃), ppm;

15 HPLC-EM: logP = 2,33; masa (m/z): 371 (M+H)⁺.

Ejemplos biológicos

Se ilustra la actividad de los compuestos según la invención frente a plagas animales mediante los siguientes ejemplos biológicos.

Ejemplo A

20 Ensayo de *Phaedon* (tratamiento de pulverización con PHAECO)

Disolvente: 78,0 partes en peso de acetona
1,5 partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

25 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan trozos de hoja de col china (*Brassica pekinensis*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y, después de secar, se infestan con larvas del escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*)

30 Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todas las larvas de escarabajo habían muerto; 0% que ninguna larva de escarabajo había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad ≥ 80% a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

35 N.º Ej. : lak-93, lak-90, lak-1, lak-92, lak-89, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak-83, lak-82, lak-81, lak-79, lak-80, lak-74, lak-75, lak-76, lak-77, lak-73, lak-2, lai-1, lai-4, lak-69, lae-1, lae-4,

lak-35, lak-36, lak-37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-41, lak-42, lak-43, lak-44, lak-45, lak-46,

lak-47, lak-48, lak-49, lak-50, lak-51, lak-52, lak-53, lak-54, lak-55, lak-57, lak-3, lak-59, lak-60
 , lak-61, lak-62, lak-63, lak-64, lak-65, lak-66, lak-67, lak-68, lak-31, lak-30, lak-26, lak-27,
 lak-28, lab-1, lar-9, lar-10, lak-25, lab-2, lak-24, lak-18, lak-19, lak-20, lak-21, lak-22, lak-23,
 lak-16, lak-17, lak-15, lak-13, lak-14, laj-1, lab-3, lab-4, lab-5, lak-11, lak-12, lak-9, lak-7,
 5 lak-102, lak-6, lak-4, lak-98, lak-99, lak-100, lak-95, lak-96, lak-117, lak-118, lak-119, lak-120,
 lak-121, lak-122, lab-9, laj-3, lab-7, lab-10, laj-2, lak-5, lab-18, lab-15, lab-16, lab-17, lab-24,
 lab-31, lab-27, lab-28, lab-29, lab-30

Ejemplo B

Ensayo de *Spodoptera frugiperda* (tratamiento de pulverización con SPODFR)

10	Disolvente:	78,0	partes en peso de acetona
		1,5	partes en peso de dimetilformamida
	Emulsionante:	0,5	partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

15 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan trozos de hoja de maíz (*Zea mays*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y, después de secar, se infestan con orugas de gusano cogollero (*Spodoptera frugiperda*).

Después del tiempo deseado, se determina el efecto %. A este respecto, 100% significa que todas las orugas habían muerto, 0% significa que ninguna oruga había muerto.

20 En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

N.º Ej. : lak-93, lak-90, lak-1, lak-87, lak-86, lak-84, lak-83, lak-80, lak-75, lak-73, lak-35,
 lak-36, lak37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-43, lak-44, lak-47, lak-49, lak-54, lak-57, lak-3, lak-59,
 lak-61, lak-62, lak-63, lak-64, lak-65, lak-66, lak-67, lak-68, lak-31, lak-30, lak-26, lak-28,
 25 lak-18, lak-19, lak-21, lak-22, lak-16, lak-13, lak-11, lak-9, lak-7, lak-6, lak-99, lak-95, lak-117,
 lak-118, lak-119, lak-120, lak-121, lak-122, lab-9, lab-15, lab-16, lab-17, lab-31, lab-29, lab-30

Ejemplo C

Ensayo de *Myzus* (tratamiento de pulverización con MYZUPE)

30	Disolvente:	78,0	partes en peso de acetona
		1,5	partes en peso de dimetilformamida
	Emulsionante:	0,5	partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

35 Se pulverizan trozos de hoja de col china (*Brassica pekinensis*), que se han infestado con todos los estados del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*), con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todos los pulgones habían muerto; 0% que ningún pulgón había muerto.

40 En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

N.º Ej.: lak-93, lak-90, lak-1, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-83, lak-82, lak-2, lak-66, lak-33, lak-32, lak-30, lak-24, lak-22, lak-104, lab-3, lak-9, lak-6, lab-15, lak-108, lab-19, lab-20, lab-23, lab-24, lab-27, lab-30, lak-113, lak-34

Ejemplo D**Ensayo de *Tetranychus*, resistente a OP (tratamiento de pulverización con TETRUR)**

	Disolvente:	78,0	partes en peso de acetona
		1,5	partes en peso de dimetilformamida
5	Emulsionante:	0,5	partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

10 Se pulverizan plantas de judías (*Phaseolus vulgaris*), que se han infestado fuertemente con todos los estados del ácaro común (*Tetranychus urticae*), con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todos los ácaros habían muerto, 0% significa que ningún ácaro había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

15 N.º Ej. : lak-93, lak-92, lak-89, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak-83, lak-82, lak-81,
lak-78, lak-79, lak-80, lak-2, lak-36, lak-37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-41, lak-42, lak-43, lak-44,
lak-45, lak-46, lak-47lak-48, lak-49, lak-50, lak-51, lak-52, lak-54, lak-53, lak-57, lak-3, lak-60,
lak-61, lak-62, lak-63, lak-64lak-66, lak-67, lak-68, lak-33, lak-32, lak-31, lak-30, lak-28, lab-2,
lak-24, lak-18, lak-19, lak-20, lak-21, lak-22, lak-23, lak-16, lak-14, lab-3, lab-4, lab-5, lab-6,
20 lak-12, lak-9, lak-7, lak-98, lak-117, lak-118, lak-119, lak-120, lak-122, lab-9, lab-7, lab-10,
lab-8, lab-18, lab-13, lab-14, lab-15, lab-16, lab-17, lab-22, lab-27, lab-28, lab-29

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 100 g/ha:

Ej. n.º: lak-90, lak-1

25 Ejemplo E**Ensayo de *Lucilia cuprina* (LUCICU)**

Disolvente: dimetilsulfóxido

30 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se infestan con larvas de *Lucilia cuprina* recipientes que contienen carne de caballo que se ha tratado con el preparado de principio activo de la concentración deseada.

08-3068.doc

35 Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las larvas habían muerto, 0% significa que ninguna larva había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

40 N.º Ej. : lak-93, lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak-83, lak-80, lak-37, lak-38,
lak-39, lak-40, lak-43, lak-47, lak-49, lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64, lak-67, lak-68, lak-32,
lak-18, lak-19, lak-22

Ejemplo F***Ctenocephalides felis*; oral (CTECFE)**

Disolvente: 1 parte en peso de dimetilsulfóxido

5 Con el objetivo de preparar un preparado de principio activo conveniente, se mezclan 2 partes en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente. Se diluye una parte del concentrado con sangre bovina citrada y se prepara la concentración deseada.

10 Se introducen 20 pulgas adultas en ayunas (*Ctenocephalides felis*) en una cámara que se cierra por arriba y por abajo con gasa. Se pone sobre la cámara un cilindro metálico cuya parte inferior se cierra con Parafilm. El cilindro contiene un preparado de sangre-principio activo que puede absorberse por las pulgas a través de la membrana de Parafilm.

Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las pulgas habían muerto, 0% significa que ninguna pulga había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

15 N.º Ej. : lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-83, lak-82, lak-39, lak-43, lak-47, lak-49,
lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64, lak-68, lak-18, lak-22

Ejemplo G**Ensayo de *Musca domestica* (MUSCDO)**

Disolvente: dimetilsulfóxido

20 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se infestan con adultos de *Musca domestica* recipientes que contienen una esponja que se ha tratado con el preparado de principio activo de la concentración deseada.

25 Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las moscas habían muerto, 0% significa que ninguna mosca había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

N.º Ej. : lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-39, lak-40, lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64, lak-67

Ejemplo H**Ensayo de *Boophilus microplus* (inyección de BOOPMI)**

Disolvente: dimetilsulfóxido

35 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se inyecta la solución de principio activo en el abdomen de (*Boophilus microplus*), se transfieren los animales a un portaobjetos y se mantienen en una sala climatizada. El control de efecto se realiza por la puesta de huevos fértiles.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que ninguna garrapata ha puesto huevos fértiles.

40 En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una buena actividad a una cantidad de aplicación de 20 µg/animal: véase la tabla

N.º Ej. : lak-93, lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak-83, lak-82, lak-80, lak-37,
lak-38, lak-39, lak-40, lak-43, lak-47, lak-49, lak-51, lak-3, lak-64, lak-68, lak-18, lak-19, lak-22

Ejemplo I

Ensayo de *Boophilus microplus* -(inmersión en BOOPMI)

Disolvente: Dimetilsulfóxido

5 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se ponen garrapatas hembra adultas (*Boophilus microplus*) en vasos de plástico perforados y se sumergen durante un minuto a la concentración deseada. Se almacenan las garrapatas sobre papel de filtro en portaobjetos durante 42 días en condiciones aclimatadas y se observa la puesta de huevos.

10 Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que ninguna garrapata ha puesto huevos fértiles.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

N.º Ej. : lak-93, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-83, lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64,

15 lak-67, lak-19, lak-22

Ejemplo J

Ensayo de *Amblyomma hebraeum* (AMBYHE)

Disolvente: dimetilsulfóxido

20 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se ponen ninfas de garrapata (*Amblyomma hebraeum*) en vasos de plástico perforados y se sumergen durante un minuto a la concentración deseada. Se transfieren las garrapatas a papel de filtro en una placa Petri y se almacenan en una cámara climatizada durante 42 días.

25 Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad. En %. A este respecto, 100% significa que todas las garrapatas habían muerto, 0% significa que ninguna garrapata había muerto.

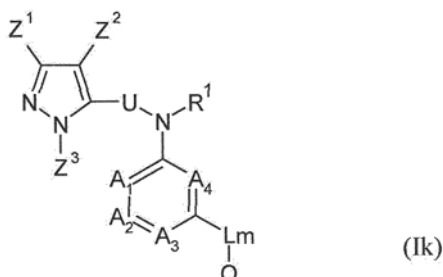
En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad \geq 80% a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

Ej. nº: lak-90, lak-83.

30

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (Ik),



en la que

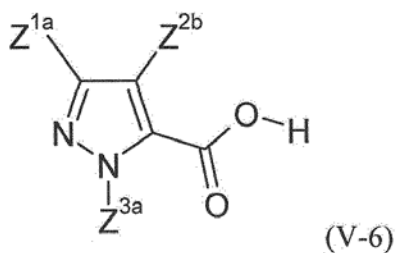
- 5 Z^1 representa 2,4-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-fluorofenilo, C_2F_5 , C_3F_7 , C_4F_9 , $CF(CH_3)_2$, CF_2CF_3 , CF_3 , CF_3CClF , CF_3CH_2O , $CF_3OC_2F_4OCF_2$, CHF_2 , $CHFCF_3$, $OCHF_2$,
 Z^2 representa H, 4-fluoro-fenilo, Cl, F, Br, I, CF_3 , CH_3 , etilo, prop-2-enilo, vinilo,
 Z^3 representa H, metilo, etilo, 1-metiletilo, $C(CH_3)_3$, CH_2OCH_3 , $CF(CH_3)_2$,
 10 R^1 representa H, metilo, etilo, 1-metiletilo, CH_2OCH_3 ,
 A^1 representa C-H, CCH_3 , C-Cl, C-f, N,
 A^2 representa C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C- OCH_3 , $CCONHcPr$, C-ciano, N,
 A^3 representa un enlace con Q, C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-I, C- NO_2 , C- CH_3 , C- OCH_3 , $COCHF_2$, C- SCH_3 , C- SO_2CH_3 , N,
 15 A^4 representa C-H, C-F, C-Cl, N,
 Lm representa $C(O)O$, $C(O)OCH_2C(O)$, $C(O)OCH_2C(O)NH$, $C(O)OCH_2C(O)NHC(O)$, $C(O)OCH_2C(O)NMe$, CO, $CON(CH_2CH_3)$, $CON(CH_3)$, $CON(ciclopropilo)$, $CONCH_3$, $CONH$, y
 Q representa uno de los restos H, metilo, etilo, NH_2 , 3-cloro-prop-2-enilo, (1R,2R)-2-metilciclopropilo, (1R,2S)-2-metilciclopropilo, (1S,2R)-2-fluorociclopropilo, (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, (2S)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ilo, (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, (2Z)-3-clorobut-2-en-1-ilo, [4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metilo, 1-(1-clorociclopropil)etilo, 1-(2-fluorofenil)etilo, 1-(3-fluorofenil)etilo, 1-(piridin-3-il)etilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropentan-2-ilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, 1,1-dimetiletilo, 1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilmetilo, 1- CH_3 -2-(etilsulfanil)etilo, 1-cianetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-fluoropropan-2-ilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 1-feniletilo, 1-piridin-2-iletilo, 1-trifluorometiletilo, 2-(2,2,2-trifluoretoksi)etilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etilo, 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-il 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]etilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,2-difluorometilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2-dimetil-3-fluoropropilo, 2,2-dimetilciclopropil-metilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorfenilmetilo, 2,6-difluorfenilmetilo, 2-clorobencilo, 2-cian-1-metoxipropan-2-ilo, 2-cianoetilo, 2-cianopropan-2-ilo, 2-etoxietilo, 2-etilciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2-fluorofenilmetilo, 2-hidroxiopropilo, 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-ilo, 2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-ilo, 2-metilbencilo, 2-metilbutilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilprop-2-enilo, 2-metilpropilo, 2-fenilciclopropilo, 2-trifluorometilfeniletilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo, 3,3-dicloroprop-2-en-1-ilo, 3,4-difluorobencilo, 3-cloroprop-2-enilo, 3-fluorofenilmetilo, 3-metilbencilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilo, 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4-clorobencilo, 4-clorofeniletilo, 4-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-trifluorometilciclohexilo, 5-fluoropiridin-2-ilmetilo, bencilo, but-3-in-2-ilo, $CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2$ -[enlace con A^3], cis-2-fluorociclopropilo, cianometilo, ciclobutilo, ciclopent-3-en-1-ilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino, diciclopropilmetilo, hidroximetilo, isoxazol-3-ilmetilo, metoxi, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, metilsulfonilo, N,N-dietilamino, N,N-dimetilamino, N-alilamino, N-etilamino, oxetan-3-ilo, prop-2-enilo, prop-2-inilo, propilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, trans-2-fluorociclopropilo, trans-4-hidroxiciclohexilo, y
 40 U representa C(=O).

2. Uso de compuestos de fórmula general (Ik) de acuerdo con la reivindicación 1 para combatir plagas animales que aparecen en la agricultura, en la silvicultura, en la protección de productos almacenados y materiales.

3. Uso de compuestos de fórmula general (Ik) de acuerdo con la reivindicación 2 para combatir artrópodos, insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos que aparecen en la agricultura, en la silvicultura, en la protección de productos almacenados y materiales.

4. Uso de compuestos de fórmula general (Ik) de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de composiciones farmacéuticas para combatir parásitos en animales.

5. Compuestos de fórmula general (V-6)



(V-6)

en la que independientemente entre sí

- 5 Z^{1a} representa 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo, heptafluoro-isopropilo, nonafluoro-n-butilo, difluorometoxi, difluorometilo, Z^{2b} representa flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, trifluorometilo, 2-propenilo, Z^{3a} representa etilo, isopropilo, terc-butilo, 1-fluoro-1-metiletilo.

6. Procedimiento para la preparación de fitoprotectores que contienen compuestos de fórmula general (Ik) de acuerdo con la reivindicación 1 así como diluyentes y/o sustancias tensioactivas habituales.

- 10 7. Uso de compuestos de fórmula general (Ik) de acuerdo con la reivindicación 1 para la protección del material multiplicativo de plantas, particularmente de semillas.