

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 584**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/EP2012/069557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12766993 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2763993**

54 Título: **Heterociclipiri(mi)dinilpirazol**

30 Prioridad:

06.10.2011 EP 11184138

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SUDAU, ALEXANDER;
HELMKE, HENDRIK;
HILLEBRAND, STEFAN;
MATTES, AMOS;
RODEFELD, LARS;
WASNAIRE, PIERRE;
BENTING, JÜRGEN;
DAHMEN, PETER;
WACHENDORFF-NEUMANN, ULRIKE;
DESBORDES, PHILIPPE y
REBSTOCK, ANNE-SOPHIE**

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 2 632 584 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).

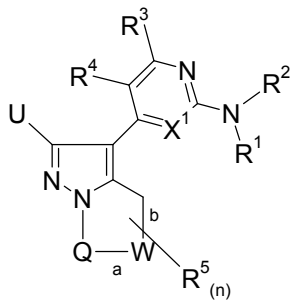
DESCRIPCIÓN

Heterocicilpiri(mi)dinilpirazol

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un nuevo heterocicilpiri(mi)dinilpirazol y a sus sales agroquímicamente activas, a su uso y a procedimientos y composiciones para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas y para reducir micotoxinas en plantas y partes de plantas, a procedimientos para la preparación de tales compuestos y composiciones y semillas tratadas y también a su uso para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales en agricultura, horticultura, silvicultura, en la cría de animales, en la protección de materiales, en el campo doméstico y de la higiene y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas.
- 10 Ya se sabe que ciertos arilpirazoles se pueden emplear como agentes de protección de cultivos fungicidas (véanse los documentos WO 2009/076440, WO 2003/49542, WO 2001/30154, EP-A 2 402 337, EP-A 2 402 338, EP-A 2 402 339, EP-A 2 402 340, EP-A 2 402 343, EP-A 2 402 344 y EP-A 2 40 2345). Sin embargo, la actividad fungicida de estos compuestos no siempre es suficiente, en particular a bajas tasas de aplicación.
- 15 Puesto que las demandas ecológicas y económicas sobre los agentes para la protección de cultivos modernos están aumentando de forma constante, por ejemplo, con respecto al espectro de actividad, la toxicidad, la selectividad, la tasa de aplicación, la formación de residuos y la elaboración favorable, y pueden por tanto existir otros problemas, por ejemplo, con la resistencia, existe una constante necesidad de desarrollar nuevos agentes para la protección de cultivos, en particular, fungicidas que, al menos en ciertas áreas, tienen ventajas sobre los fungicidas conocidos.
- 20 De forma sorprendente, se ha descubierto ahora que el presente heterocicilpiri(mi)dinilpirazol soluciona al menos en algunos aspectos los problemas mencionados anteriormente y son adecuados para su uso como agentes para la protección de cultivos, en particular, como fungicidas.
- 25 Ya se conocen algunos arilazoles como compuestos farmacéuticamente activos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 1998/52937, EP-A 1 553 096, WO 2004/29043, WO 1998/52940, WO 2000/31063, WO 1995/31451, WO 2002/57265 y WO 2000/39116, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 19, 4945-4948), pero no su sorprendente actividad fungicida.

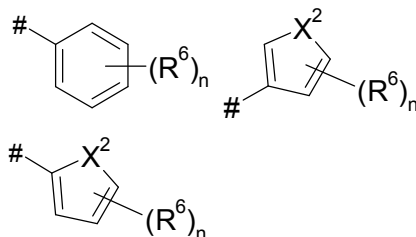
La invención proporciona compuestos de fórmula (I),



(I)

en la que los símbolos tienen los siguientes significados:

- 30 U representa estructuras de fórmula general



X¹ representa C-H,

X² representa S u O,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,
5 o representa O

a,b representan un enlace sencillo o doble

a condición de que "a" y "b" representen un enlace sencillo si W es igual a O y "a" represente un enlace sencillo si Q es igual a C=C,

n es 0,1,2, 3 o 4

10 Q representa C, C-C, C=C o C-C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵

R¹ representa C(O)OR⁷, C(O)SR⁷, C(S)OR⁷, C(O)R⁷, C(S)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, C(=NR⁹)R¹⁰, C(=NR⁹)OR¹⁰, C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, SO(=NR⁹)R¹⁰, SO₂NR⁷R⁸, SO₂R⁷

15 o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH=CH₂, -C=CH, -C≡CCH₃, -CH₂C≡CH, arilo C₆-C₁₄, heterociclilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R¹¹,

R² representa C(O)OR⁷, C(O)SR⁷, C(S)OR⁷, C(O)R⁷, C(S)R⁷,

20 o representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₁₄, heterociclilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R¹¹,

a condición de que R¹ no sea alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆ o amino-alquilo C₁-C₆ si R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆ o amino-alquilo C₁-C₆ y viceversa,

25 R³ y R⁴ representan, independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, I, ciano, o representan metilo, etilo, ciclopropilo, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C=CH, fenilo, metoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R¹¹

R⁵ representa como sustituyente para C: H, ciano, halógeno, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH=CH₂, -C=CH, -C=CCH₃, -CH₂C≡CH, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, -O-CH₂C≡CH, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano

30

o representa C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, S(O)₂R⁹, C(S)NR⁹R¹⁰, C(S)R⁹, S(O)₂NR⁹R¹⁰, =N(OR⁹),

35 y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH=CH₂, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH₂C≡CH, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano,

o representa C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, S(O)₂R⁹, C(S)NR⁹R¹⁰, C(S)R⁹, S(O)₂NR⁹R¹⁰,

R⁶ representa H, Cl, F, ciano

40 o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C=CH, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, tercbutiltio, n-butiltio, sec-butiltio, iso-butiltio, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R¹¹

45 R⁷ y R⁹ representan H, C(S)R¹², C(O)R¹², SO₂R¹², C(O)OR¹², OR¹² o C(O)NR¹²R¹³

o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C=CH, fenilo, naftalenilo, benzilo, fenetilo, fenoximetilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tietanilo, oxetanilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en F, Cl, Br, OH, =O, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo o

50

metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metilsulfanilo, nitro, trifluometilo, difluometilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, O-C(O)R⁹,

R⁹ y R¹⁰ representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C=CH, fenilo, bencilo, fenetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituído con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano o representan H,

R¹¹ representa OH, =O, F, Cl, Br, I, ciano, NH-C(O)R⁹, NR⁹R¹⁰, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, C(O)NR⁹R¹⁰, SO₂R⁹, OC(O)R⁹ o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C=CH, fenilo, metoxi, etoxi, tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituído con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, metoxi,

R¹² y R¹³ representan H o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C=CH, fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituído con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentil or metoxi, etoxi, npropoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi,

y también sales agroquímicamente activas de los mismos.

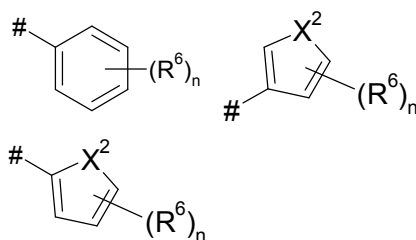
La invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula **(I)** como fungicidas.

El heterociclipiri(mi)dinilpirazol de fórmula **(I)** de acuerdo con la invención y también sus sales agroquímicamente activas son muy adecuados para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales y para la reducción de micotoxinas. Los compuestos de acuerdo con la invención mencionados anteriormente tienen, en particular, una potente actividad fungicida y se pueden usar tanto en protección de cultivos, en el campo doméstico y de la higiene, en la protección de materiales y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas.

Los compuestos de fórmula **(I)** pueden estar presentes en forma pura y como mezclas de diversas formas isoméricas posibles, en particular de estereoisómeros, tales como E y Z, treo y eritro, y también isómeros ópticos, tales como isómeros R y S o atropisómeros, y, si es apropiado, también de tautómeros. Se reivindican los isómeros tanto E como Z, los isómeros treo y eritro y también los isómeros ópticos, las mezclas de estos isómeros, y también las posibles formas tautoméricas.

Se da preferencia a compuestos de fórmula **(I)** en la que uno o más de los símbolos tienen uno de los significados a continuación:

U representa estructuras de fórmula general



X¹ representa C-H,

X² representa S u O,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,
o representa O,

a,b representan un enlace sencillo o doble

a condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O y "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C,

n es 0,1,2, 3 o 4,

Q representa C, C-C o C=C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,

R¹ y R² representan independientemente uno de otro formamido, formilo, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, 3,3-dimetilbutanoílo, metoxiacetilo, (2-metoxietoxi)acetilo, 3,3,3-trifluoropropanoílo, cianoacetilo, lactoílo, 2-hidroxi-2-metilpropanoílo, (metilsulfanil)acetilo, 2-(4-clorofenoxi)propanoílo, fenilacetilo, 2-fenilpropanoílo, 2-(4-fluorofenil)propanoílo, 2-fluorofenil)propanoílo, 3-fenilpropanoílo, 3-(4-clorofenil)propanoílo, 2-(4-fluorofenil)propanoílo, 2-(2-fluorofenil)propanoílo, ciclopentilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (1-metilciclopropil)carbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, (1-clorociclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonilo, (2-fenilciclopropil)carbonilo, metacrilóilo, 3-metilbut-2-enoílo, 4-metilpent-3-enoílo, benzoílo, 4-fluorobenzoílo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, tetrahidrofuran-3-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoílo, 2-fluoropropanoílo, 2-fluoro-2-metilpropanoílo, 2-fluoropropanoílo, 5-oxohexanoílo, (4-oxociclohexil)carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo,

R³ representa H, F, Cl, metilo,

R⁴ representa H, F, Cl, metilo,

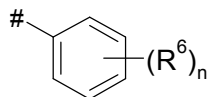
R⁵ representa como sustituyente para C: H, ciano, F, OH, =O metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, secbutilo, terc-butilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano o represent Acetilo, Propionilo, Isobutirilo, Metoxicarbonilo, Etoxicarbonilo, Metilcarbamoílo, Dimetilcarbamoílo, Dietilcarbamoílo, Metilsulfonilo, Etilsulfonilo,

R⁶ representa H, Cl, F, Metilo, Etilo, Ciano, difluorometilo, trifluorometilo

y también sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que uno o más de los símbolos tienen uno de los significados a continuación:

U representa estructuras de fórmula general



X¹ representa C-H,

W representa C que está opcionalmente sustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,

a y b representan un enlace sencillo,

n es 0,1 o 2,

- Q representa C o C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,
- 5 R¹ y R² representan, independientemente uno de otro, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, lactoílo, fenilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, benzoílo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahidrofuran-3-ilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropanoílo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, 3-fenilpropanoílo, 2-fenilpropanoílo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo,
- R³ representa H,
- R⁴ representa H, F,
- 10 R⁵ representa H, Ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, haloalquilo, cianoalquilo,
- R⁶ representa H, F
- y también sales agroquímicamente activas de los mismos.
- Se da además una preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que
- X¹ representa CH,
- 15 donde los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente y a sales agroquímicamente activas de los mismos.
- Se da además una preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que
- R¹ representa C(O)R⁷, C(O)OR⁷,
- 20 donde los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a sales agroquímicamente activas de los mismos.
- Se da además una preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que
- R² representa acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,
- 25 donde los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a sales agroquímicamente activas de los mismos.
- Se da además una preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que
- R³ y R⁴ representan H,
- donde los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a sales agroquímicamente activas de los mismos.
- 30 Se da además una preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que
- R⁶ representa H, F, Cl, metilo,
- donde los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a sales agroquímicamente activas de los mismos.
- Se da además una preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que
- 35 W representa nitrógeno
- donde los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a sales agroquímicamente activas de los mismos.
- Se da además una preferencia particular a compuestos de fórmula (I) en la que
- W representa carbono

donde los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a sales agroquímicamente activas de los mismos.

Las definiciones de radicales proporcionadas anteriormente se pueden combinar entre sí según se desee. Además, pueden no ser de aplicación las definiciones individuales.

- 5 Dependiendo de la naturaleza de los sustituyente definidos anteriormente, los compuestos de fórmula **(I)** tienen propiedades ácidas o básicas y pueden formar sales, si fuera apropiado, también sales internas, o aductos con ácidos inorgánicos u orgánicos o con bases o con iones metálicos. Si los compuestos de fórmula **(I)** tienen grupos amino, alquilamino u otros grupos que inducen propiedades básicas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con ácidos para proporcionar sales, o se obtienen directamente como sales en la síntesis. Si los compuestos de fórmula **(I)** tienen
- 10 grupos hidroxilo, carboxilo u otros grupos que inducen propiedades ácidas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con bases para proporcionar sales. Son bases adecuadas, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de los metales alcalinos y metales alcalinotérreos, en particular los de sodio, potasio, magnesio y calcio, además, de amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen grupos alquilo (C₁-C₄), mono, di y trialcanolaminas de alcoholes (C₁-C₄), colina y también clorocolina.

- 15 Las sales que se pueden obtener de este modo también tienen propiedades fungicidas.

Son ejemplos de ácidos inorgánicos ácidos halohídricos, tales como fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y sales ácidas, tales como NaHSO₄ y KHSO₄. Son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido fórmico, ácido carbónico y ácidos alcanóicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, y también ácido glicólico, ácido

20 tiocianico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido oxálico, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónico o ácidos arildisulfónicos (radicales aromáticos tales como fenilo y naftilo, que tienen uno o dos grupos ácido sulfónico), ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilfosfónicos o ácidos arildifosfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que pueden tener uno o dos radicales ácido fosfónico), donde los radicales alquilo y arilo pueden tener otros sustituyentes, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, etc.

Son iones metálicos adecuados, en particular, los iones de los elementos del segundo grupo principal, en particular, calcio y magnesio, del tercer y cuarto grupo principal, en particular, aluminio, estaño y plomo, y también de los grupos primero a octavo de transición, en particular, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y otros. Se da particular preferencia a los iones metálicos de los elementos del cuarto período. En el presente documento, los metales pueden estar presentes en diversas valencias en las que estos pueden presentarse.

30

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar mono o polisustituidos, donde en el caso de polisustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 35 En las definiciones de los símbolos proporcionados en las fórmulas anteriores, se usaron términos colectivos que, por lo general, son representativos para los siguientes sustituyentes:

halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo;

arilo: un sistema de anillo mono, bi o tricíclico, de 6 a 14 miembros parcial o totalmente insaturado, no sustituido u opcionalmente sustituido que tiene hasta 3 miembros de anillo seleccionados entre los grupos C(=O), (C=S), donde

40 al menos uno de los anillos del sistema de anillos está totalmente insaturado, tal como, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, antraceno, indano, fenantreno, azuleno;

alquilo: radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alquilo C₁-C₆, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-

45 dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

alqueno: radicales hidrocarbonados insaturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alqueno C₂-C₆, tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-

50

butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

alquinilo: grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y un triple enlace en cualquier posición, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alquinilo C₂-C₆, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

alcoxi: radicales alcoxi saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alcoxi C₁-C₆, tales como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;

alquilitio: radicales alquilitio saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alquilitio C₁-C₆-tio, tales como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimileltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropiltio y 1-etil-2-metilpropiltio;

alcoxicarbonilo: un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente) que está unido al esqueleto a través de un grupo carbonilo (-CO-);

alquilsulfanilo: radicales alquilsulfanilo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alquilitio C₁-C₆-sulfanilo, tales como metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, 1-metiletilsulfanilo, butilsulfanilo, 1-metilpropilsulfanilo, 2-metilpropilsulfanilo, 1,1-dimiletilsulfanilo, pentilsulfanilo, 1-metilbutilsulfanilo, 2-metilbutilsulfanilo, 3-metilbutilsulfanilo, 2,2-dimetilpropilsulfanilo, 1-etilpropilsulfanilo, hexilsulfanilo, 1,1-dimetilpropilsulfanilo, 1,1-dimetilpropilsulfanilo, 1,2-dimetilpropilsulfanilo, 1-metilpentilsulfanilo, 2-metilpentilsulfanilo, 3-metilpentilsulfanilo, 4-metilpentilsulfanilo, 1,1-dimetilbutilsulfanilo, 1,2-dimetilbutilsulfanilo, 1,3-dimetilbutilsulfanilo, 2,2-dimetilbutilsulfanilo, 2,3-dimetilbutilsulfanilo, 3,3-dimetilbutilsulfanilo, 1-etilbutilsulfanilo, 2-etilbutilsulfanilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfanilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfanilo, 1-etil-1-metilpropilsulfanilo y 1-etil-2-metilpropilsulfanilo;

alquilsulfinito: radicales alquilsulfinito saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alquilitio C₁-C₆-sulfinito, tales como metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito, 1-metiletilsulfinito, butilsulfinito, 1-metilpropilsulfinito, 2-metilpropilsulfinito, 1,1-dimiletilsulfinito, pentilsulfinito, 1-metilbutilsulfinito, 2-metilbutilsulfinito, 3-metilbutilsulfinito, 2,2-dimetilpropilsulfinito, 1-etilpropilsulfinito, hexilsulfinito, 1,1-dimetilpropilsulfinito, 1,2-dimetilpropilsulfinito, 1-metilpentilsulfinito, 2-metilpentilsulfinito, 3-metilpentilsulfinito, 4-metilpentilsulfinito, 1,1-dimetilbutilsulfinito, 1,2-dimetilbutilsulfinito, 1,3-dimetilbutilsulfinito, 2,2-dimetilbutilsulfinito, 2,3-dimetilbutilsulfinito, 3,3-dimetilbutilsulfinito, 1-etilbutilsulfinito, 2-etilbutilsulfinito, 1,1,2-trimetilpropilsulfinito, 1,2,2-trimetilpropilsulfinito, 1-etil-1-metilpropilsulfinito y 1-etil-2-metilpropilsulfinito;

alquilsulfonilo: radicales alquilsulfonilo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) alquilitio C₁-C₆-sulfonilo, tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimiletilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-

5 dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo;

cicloalquilo: grupos hidrocarbonados saturados monocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de anillo carbono, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

10 **haloalquilo:** grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde, en estos grupos, alguno o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como los mencionados anteriormente, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) haloalquilo C₁-C₃, tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

15 **haloalcoxi:** grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde, en estos grupos, uno o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como los mencionados anteriormente, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) haloalcoxi C₁-C₃, tales como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi;

20 **haloalquiltio:** grupos alquiltio de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde, en estos grupos, uno o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como los mencionados anteriormente, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) haloalquiltio C₁-C₃, tales como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltilio, 1-bromoetiltilio, 1-fluoroetiltilio, 2-fluoroetiltilio, 2,2-difluoroetiltilio, 2,2,2-trifluoroetiltilio, 2-cloro-2-fluoroetiltilio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltilio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltilio, 2,2,2-tricloroetiltilio, pentafluoroetiltilio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio;

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

30 **heteroarilo de 5 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno:** grupos heteroarilo de 5 miembros que, además de átomos de carbono, pueden contener uno a cuatro átomos de nitrógeno o uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno como miembros de anillo, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo;

35 **heteroarilo de 5 miembros que está unido a través de un nitrógeno y contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, o heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que está unido a través de un nitrógeno y contiene de uno a tres átomos de nitrógeno:** heteroarilo de 5 miembros que, además de los átomos de carbono, puede contener uno a cuatro átomos de nitrógeno y uno a tres átomos de nitrógeno, respectivamente, como miembros de anillo y en el que dos miembros de anillo carbono adyacentes o un miembro de anillo nitrógeno y carbono adyacentes pueden estar unidos con puente por un grupo buta-1,3-dien-1,4-diilo en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de nitrógeno, donde estos anillos están unidos al esqueleto a través de los miembros de anillo nitrógeno, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo;

40 **heteroarilo de 6 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno:** heteroarilo de 6 miembros que, además de los átomos de carbono, puede contener uno a tres o uno a cuatro átomos de nitrógeno como miembros de anillo, por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo y 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo;

heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre: por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1H-benzimidazol-1-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 1H-benzimidazol-4-ilo, benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-5-ilo, 1-benzotiofen-6-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo y 1,3-benzoxazol-2-ilo,

heteroarilo de 6 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno: por ejemplo (aunque sin quedar limitados a los mismos) quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo;

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

No están incluidas las combinaciones que contradicen las leyes naturales y que, por tanto, el experto en la técnica excluiría basándose en sus conocimientos de experto. Quedan excluidas, por ejemplo, estructuras de anillo que tienen tres o más átomos de oxígeno adyacentes.

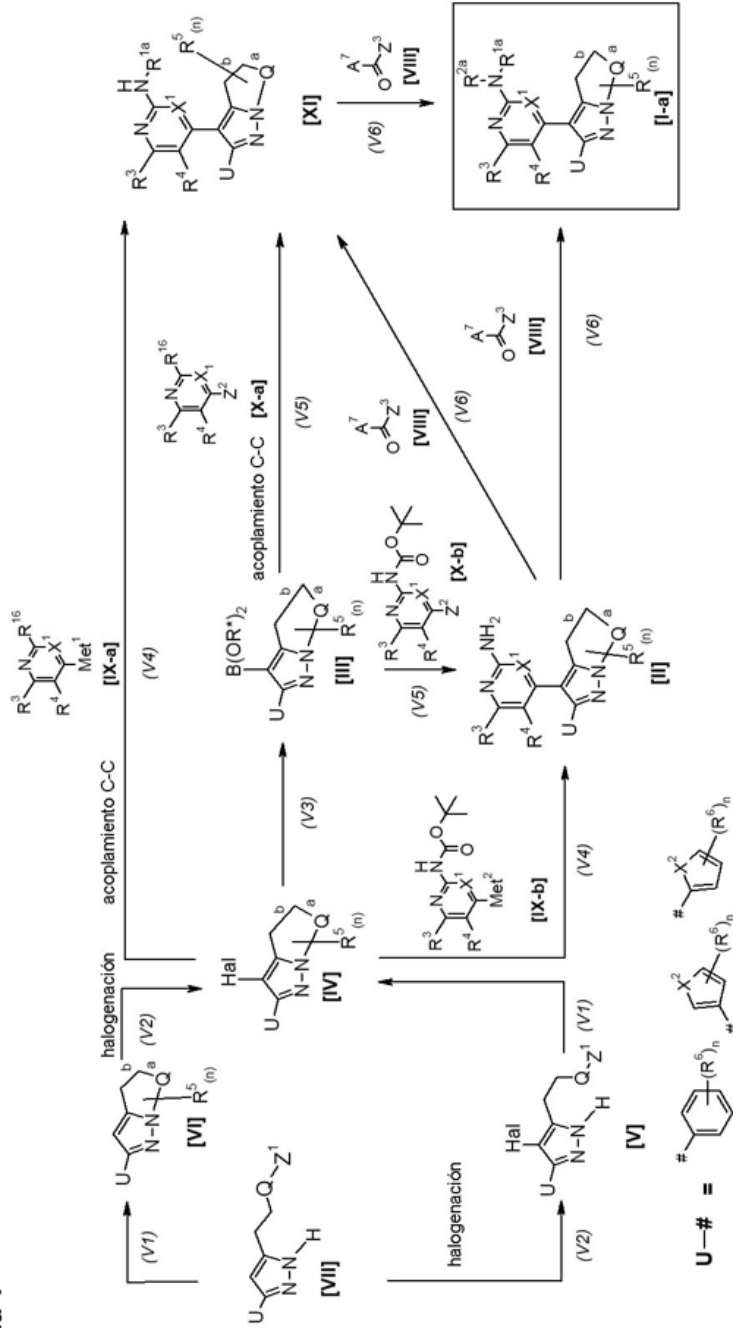
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de heterociclipiri(mi)dinilpirazol de fórmula [I] de acuerdo con la invención.

Explicación de los procedimientos e intermedios

El heterociclipiri(mi)dinilpirazol de acuerdo con la invención de fórmula [I] puede prepararse de diferentes formas. A continuación, se muestran primeramente los posibles procedimientos esquemáticamente y después se describen en detalle. A menos que se indique lo contrario, los restos indicados tienen los significados dados a continuación en los esquemas.

El heterociclipiri(mi)dinilpirazol de acuerdo con la invención de fórmula [I] se puede producir mediante el procedimiento A de acuerdo con el esquema siguiente.

Esquema 1



Met¹= por ejemplo, -Sn(Bu)₃, -B(OR*)₂

Met²= por ejemplo, -B(OR*)₂

B(OR*)₂= por ejemplo, -B(OiPr)₂, -B(OH)₂, B(pinacolato)

Z¹= por ejemplo, Cl, Br, I, -OTos, -OMs,

5 Z²= por ejemplo, Cl, Br

Z³= por ejemplo, Cl, -OH

A⁷ = por ejemplo, R⁷, -OR⁷

Q = C, C-C, C-Si

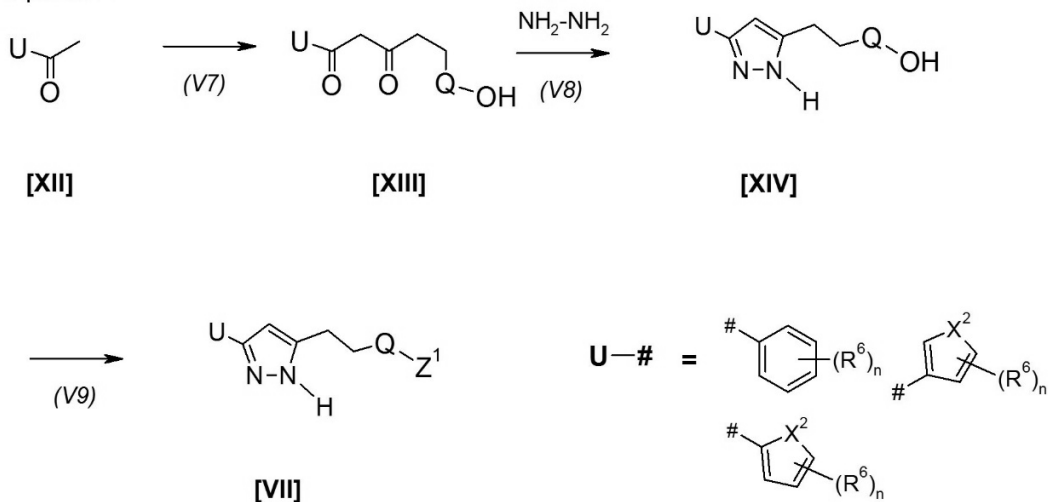
R^{1a} = C(O)OR⁷, C(OSR⁷), C(S)OR⁷, C(O)R⁷, C(S)R⁷, C(O)NR⁷R⁸

10 R^{2a} = C(O)OR⁷, C(OSR⁷), C(S)OR⁷, C(O)R⁷, C(S)R⁷, C(O)NR⁷R⁸

R¹⁶ = H, Hal, S-alquilo, NR¹R²

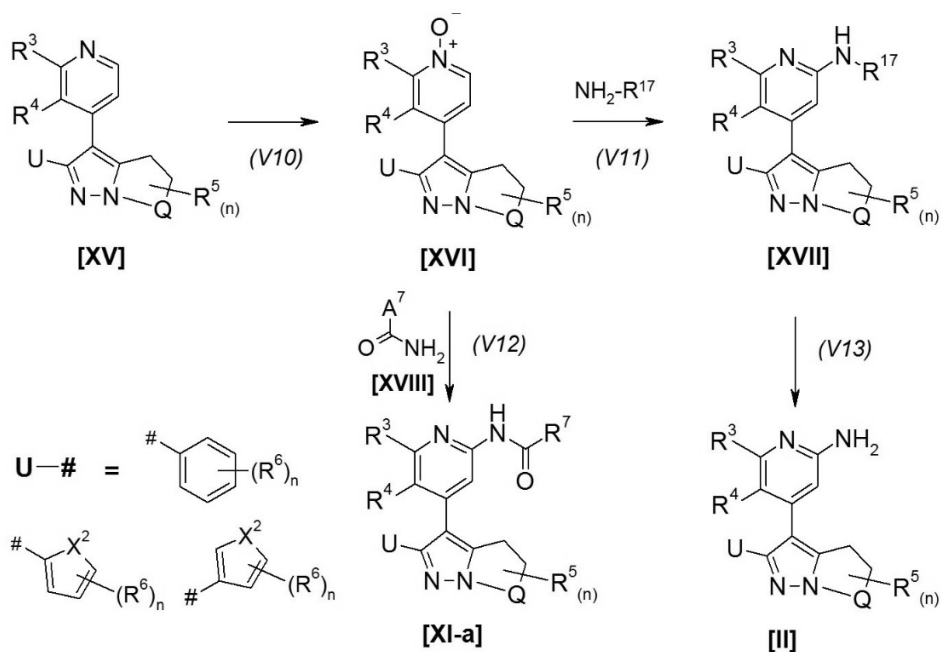
Además, los intermedios de fórmula **[VII]** pueden prepararse mediante el procedimiento B (Esquema 2)

Esquema 2



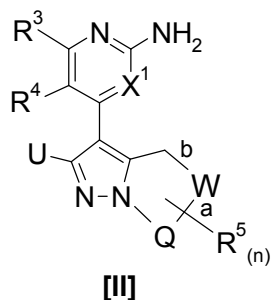
15 Además, los intermedios de fórmula **[I-g]** y los intermedios de fórmula general **[II]** también pueden producirse mediante el procedimiento C (Esquema 3)

Esquema 3



R¹⁷ = por ejemplo, terc-butilo, bencilo,

Los compuestos de fórmula [II]



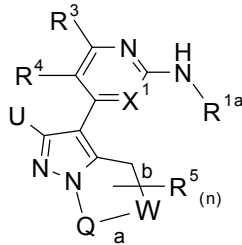
- 5 en la que los símbolos Q, W, X¹, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados generales, preferidos, particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos citados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo, los compuestos de tipo [II] enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

N.º	Nombre	U	X ¹	-Q-W-C- (sust. con R ⁵)	a	LogP (pH 2,3) ¹	[M+H] ⁺ Pico ²
[II-1]	4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-amina	4-Fluorofenilo	CH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	sencillo	1,02	295,2
[II-2]	4-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-amina	3-cloro-4-fluorofenilo	CH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	sencillo	1,28	329,1
[II-3]	4-[2-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-amina	3,4-difluorofenilo	CH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	sencillo	1,08	313,1

R⁵ = H
a = enlace sencillo

Los compuestos de fórmula **[XI]**



[XI]

5 en la que los símbolos Q, X¹, R^{1a}, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados generales, preferidos, particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos citados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo, los compuestos de tipo **[XI]** enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

N.º	Nombre	U	R ^{1a}	-Q-W-C- (sust. con R ²)	R ⁵	LogP (pH 2,3) ¹	[M+H] ⁺ Pico ²
[XI-1]	N-[4-(4-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il]acetamida	fenilo	acetilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH(Me)-	Me	1,6	333,3
[XI-2]	N-[4-(4-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il]propanamida	fenilo	propionilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH(Me)-	Me	1,87	347,3
[XI-3]	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]acetamida	4-fluorofenilo	acetilo	-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂ -	Me	1,64	351,2
[XI-4]	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida	4-fluorofenilo	ciclopropilcarbonilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,73	363,3
[XI-5]	2-metoxi-N-[4-(4-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il]acetamida	4-fluorofenilo	metoxiacetilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH(Me)-	Me	2,22	363,2
[XI-6]	N-[4-[6-etil-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]acetamida	4-fluorofenilo	acetilo	-CH(Et)-CH ₂ -CH ₂ -	Et	1,96	365,1
[XI-7]	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]propanamida	4-fluorofenilo	propionilo	-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂ -	Me	1,91	365,2
[XI-8]	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]-2-metilpropanamida	4-fluorofenilo	isobutirilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,97	365,5
[XI-9]	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]propanoioamida	4-fluorofenilo	propanoioilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,74	367,1
[XI-10]	N-[4-[2-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]propanamida	3,4-difluorofenilo	propionilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,93	369,5
[XI-11]	2-ciclopropil-N-[4-(4-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il]acetamida	fenilo	ciclopropiloacetilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH(Me)-	Me	2,32	373,3
[XI-12]	N-[4-[2-(5-cloro-3-tienil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]propanamida	5-cloro-3-tienilo	propionilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,95	373,1
[XI-13]	2-ciclopropil-N-[4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]acetamida	4-fluorofenilo	ciclopropilacetilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,08	377,5
[XI-14]	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il]ciclobutanocarboxamida	4-fluorofenilo	ciclobutanioilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,08	377,1

(continuación)

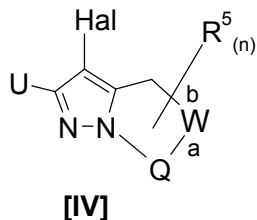
N.º	Nombre	U	R ^{1a}	-Q-W-C- (sust. con R ⁵)	R ⁵	LogP (pH 2,3) ¹	[M+H] ⁺ Pico ²
[X1-15]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	4-fluorofenilo	3-metilbutanoilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,2	379,2
[X1-16]	N-{4-[6-etil-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}propanamida	4-fluorofenilo	propanoilo	-CH(ET)-CH ₂ -CH ₂ -	Et	2,3	379,1
[X1-17]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	4-fluorofenilo	2-metilbutanoilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,23	379,2
[X1-18]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	4-fluorofenilo	metoxiacetilo	-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂ -	Me	2,3	381,1
[X1-19]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4-metoxi-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}propanamida	4-fluorofenilo	propionilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH(OMe)-	OMe	1,72	381,2
[X1-20]	N-{4-[2-(5-cloro-3-tienil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarbocarbamida	5-cloro-3-tienilo	ciclopropanoilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,02	385,1
[X1-21]	N-{4-[2-(5-cloro-3-tienil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}acetamida	5-cloro-3-tienilo	isobutirilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,24	387,1
[X1-22]	2-ciclopropil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}acetamida	4-fluorofenilo	ciclopropilacetilo	-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂ -	Me	2,36	391,2
[X1-23]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-4,5-dihidropirazolol[1,5-c][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarbocarbamida	4-fluorofenilo	ciclopropanoilo	-CH(Me)-O-CH ₂ -CH ₂ -	Me	2,33	393,2
[X1-24]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}tetrahidrofuran-3-carboxamida	4-fluorofenilo	tetrahidrofuran-3-ilcarbonilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,69	393,4
[X1-25]	N-{4-[2-(5-cloro-3-tienil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-2-ciclopropilacetamida	5-cloro-3-tienilo	ciclopropilacetilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,4	399,1
[X1-26]	2-ciclopropil-N-{4-[6-etil-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}acetamida	4-fluorofenilo	ciclopropilacetilo	-CH(ET)-CH ₂ -CH ₂ -	Et	2,81	405,1

(continuación)

N.º	Nombre	U	R ^{1a}	-Q-W-C- (sust. con R ⁵)	R ⁵	LogP (pH 2,3) ¹	[M+H] ⁺ Pico ²
[X1-27]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	4-fluorofenilo	tetrahidro-2H-piran-4-ilarbonilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,77	407,5
[X1-28]	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-3-fenilpropanamida	4-fluorofenilo	3-fenilpropanoilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,62	427,4

X¹ = CH
R³, R⁴ = H

Los compuestos de fórmula **[IV]**

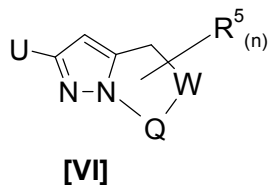


5 en la que los símbolos W, Q, R⁵ tienen los significados generales, preferidos, particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos citados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo, los compuestos de tipo **[IV]** enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

N.º	Nombre	U	Hal	-Q-W-C-(sust. con R ⁵)	R ⁵	LogP (pH 2,3) ¹	[M+H] ⁺ Pico ²
[IV-1]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol	4-fluorofenilo	Br	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	3,21	283,0
[IV-2]	3-bromo-2-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol	3,4-difluorofenilo	Br	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	3,54	301,0
[IV-3]	3-bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol	3-cloro-4-fluorofenilo	Br	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		4,01	315,0
[IV-4]	3-yodo-4-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol	fenilo	I	-CH ₂ -CH ₂ -CH(Me)-	Me	3,56	325,1
[IV-5]	2-(4-fluorofenil)-3-yodo-6-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol	4-fluorofenilo	I	-CH(Me)-CH ₂ -CH ₂ -	Me	3,78	343,0
[IV-6]	2-(5-cloro-3-tienil)-3-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridina	5-cloro-3-tienilo	I	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	4,49	364,9
[IV-7]	3-yodo-5-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol	fenilo	I	-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂ -	Me	3,74	343,0

Los compuestos de fórmula [VI]

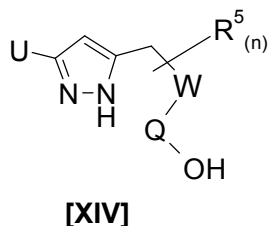


en la que los símbolos W, Q, R⁵ tienen los significados generales, preferidos, particularmente preferidos y muy particularmente preferidos citados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

5 Por ejemplo, los compuestos de tipo [VI] enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

N.º	Nombre	U	-Q-W-C- (sust. con R ⁵)	R ⁵	LogP (pH 2,3) ¹	[M+H] ⁺ Pico ²
[VI-1]	2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol	4-fluorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,39	203,1
[VI-2]	2-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol	3,4-difluorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	2,69	221,2
[VI-3]	2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol	3-cloro-4-fluorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	3,07	237,1

Los compuestos de fórmula [XIV]



en la que los símbolos W, Q, R⁵ tienen los significados generales, preferidos, particularmente preferidos y muy particularmente preferidos citados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

10 Por ejemplo, los compuestos de tipo [XIV] enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

N.º	Nombre	U	-Q-W-C- (sust. con R ⁵)	R ⁵	LogP (pH 2,3) ¹	[M+H] ⁺ Pico ²
[XIV-1]	3-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propan-1-ol	4-fluorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,50	221,1
[XIV-2]	3-[3-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propan-1-ol	3,4-difluorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,73	239,1
[XIV-3]	3-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propan-1-ol	3-cloro-4-fluorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,97	255,0
[XIV-4]	4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]butan-1-ol	4-fluorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	1,72	235,2
[XIV-5]	3-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]butan-1-ol	4-fluorofenilo	-CH(Me)-CH ₂ -CH ₂ -	Me	1,74	235,1

¹ En la determinación de los valores del logP, se usaron los procedimientos que se describen a continuación.
² La masa indicada es el pico del patrón de isótopos del ion [M+H]⁺ con la intensidad más elevada; si se detectó el ion [M+H], el valor de la masa está marcado con un 2.

La producción de los compuestos con la fórmula general [I-a] mediante el procedimiento A se puede efectuar como se indica a continuación:

5 Se halogena un compuesto con la fórmula general **[VII]** y se obtiene un compuesto de fórmula **[V]**. Este se convierte en un compuesto del tipo **[IV]** por ciclación. Como alternativa, se cicla un compuesto con la fórmula general **[VII]** y se obtiene un compuesto de tipo **[VI]**. Los compuestos de fórmula **[VI]** pueden halogenarse, obteniéndose compuestos del tipo **[IV]**. Los compuestos de fórmula general **[IV]** pueden hacerse reaccionar con sustratos de fórmula **[IX-a]** en una reacción de acoplamiento C-C, obteniéndose de este modo compuestos de fórmula **[XI]** (Esquema 1).

Como alternativa, los compuestos de pirazol de fórmula general **[IV]** pueden convertirse en compuestos de tipo **[III]** mediante reacción con un éster de ácido borónico. Éstos pueden convertirse en compuestos de fórmula **[XI]** mediante reacción con un sustrato de fórmula **[X-a]** en una reacción de acoplamiento C-C (Esquema 1).

10 Como alternativa, los compuestos de tipo **[IV]** pueden convertirse en compuestos de fórmula **[III]** mediante reacción con un sustrato de fórmula **[IX-b]** en una reacción de acoplamiento C-C y posterior desprotección. Estos compuestos pueden convertirse en compuestos de fórmula **[I-a]** mediante reacción con un exceso de sustratos de fórmula **[VIII]**. Como alternativa, compuestos de fórmula **[II]** pueden convertirse en compuestos de fórmula **[XI]**, en función de las condiciones de reacción y del número de equivalentes **[VIII]** utilizados.

15 Además, los compuestos de tipo **[XI]** pueden convertirse en compuestos de fórmula **[I-a]** (en la que $R^{2a} \ll R^{1a}$) mediante reacción con un sustrato de fórmula **[VIII]** (esquema 1).

La síntesis de los intermedios con la fórmula general **[VII]** mediante el procedimiento B puede realizarse como se indica a continuación:

20 Los compuestos de fórmula general **[XII]** pueden convertirse en estructuras de fórmula **[XIII]** mediante reacción con lactonas o ésteres de 5-7 miembros de acuerdo con procedimientos conocidos. Los 1,3-diceto compuestos de estructura **[XIII]** pueden convertirse con hidrazina en estructuras de fórmula **[XIV]**. Mediante la reacción de compuestos de estructura **[XIV]** con un reactivo de activación (tal como cloruro de tosilo o cloruro de mesilo) se obtienen pirazoles de estructura **[VII]**. (esquema 2).

La síntesis de intermedios de fórmula **[XI-a]** e intermedios con la fórmula general **[II]** mediante el procedimiento C puede realizarse como se indica a continuación:

25 Un compuesto de piridina de fórmula **[XV]** se convierte en el N-óxido de fórmula **[XVI]**. La reacción de este último con una especie electrófila adecuada tal como anhídrido de tosilo en presencia o seguido del tratamiento con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria (NH_2R^{17}) proporciona un compuesto de fórmula **[XVII]**. Además, la aminopiridina de fórmula **[XVII]** (en la que R^{17} representa un grupo protector escindible tal como terc-butilo o bencilo) puede convertirse en la aminopiridina libre de fórmula **[II]** mediante tratamiento con ácido o en condiciones reductoras.

30 Como alternativa, un compuesto de fórmula **[XVI]** puede convertirse en la acilaminopiridina de fórmula **[XI-a]** mediante reacción del N-óxido con un acilisocianato, generado in situ a partir de la carboxamida **[XVIII]** y cloruro de oxalilo. (esquema 3)

Etapas (V1)

35 En el Esquema 1 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[VI]**.

Los compuestos de fórmula **[VI]** pueden sintetizarse mediante ciclación de compuestos de tipo **[VII]** (representando Z^1 un grupo saliente, por ejemplo -Cl, -OMs) en presencia de una base.

40 Como disolventes para la reacción pueden usarse todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ésteres de ácidos carboxílicos (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido o 1,3-dimetil-2-imidazolinona, o la reacción puede realizarse en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son dimetilformamida y tetrahidrofurano.

45 Las bases que pueden usarse para esta reacción son, por ejemplo, hexametildisilazida de litio (LiHMDS), carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio. La base preferida es hidruro de sodio. Como norma, se usa al menos 1 equivalente de base.

50 La reacción puede realizarse en presencia de una sal orgánica o inorgánica adicional (yoduro de litio, yoduro de tetrabutilamonio).

Normalmente, la reacción se efectúa a temperaturas de 0 °C-100 °C y, preferentemente, a 20 °C-30 °C, pero también se puede efectuar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de la reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

5 Como alternativa, esta ciclación también puede efectuarse mediante tratamiento del compuesto de hidroxipirazol **[XIV]** en presencia de un agente de activación (por ejemplo, cloruro de tionilo) y la conversión directa para proporcionar el biciclopirazol **[VI]** en las condiciones de reacción (por ejemplo, en presencia de amoníaco como se describe en *Tetrahedron Letters* 2010, 51, 52, 6799-6801).

Análogamente, estos procedimientos de síntesis también pueden usarse para la conversión de los pirazoles halogenados de fórmula **[V]** en compuestos de fórmula **[IV]**.

10 Etapa (V2)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de fórmula **[V]**.

15 Los pirazoles halogenados de fórmula **[V]** pueden producirse usando procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de pirazoles halogenados adecuados es, por ejemplo, la bromación de los pirazoles correspondientes **[VII]** (por ejemplo, los descritos en *Heterocycles* 1984, 22, 11, 2523-2527 y el documento WO2010/68242) mediante reacción con bromo en disolventes halogenados (diclorometano o cloroformo). La reacción puede realizarse a temperaturas de entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma análoga, pueden convertirse intermedios de fórmula **[VI]** en compuestos de fórmula **[IV]**.

Etapa (V3)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de fórmula **[III]**.

20 Los compuestos de fórmula **[III]** pueden producirse mediante procedimientos descritos, por ejemplo, mediante reacción de los halopirazoles **[IV]** con ésteres de ácido borónico tales como, por ejemplo, bispinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) en presencia de una base y un disolvente adecuado (véase el documento US 0.018.156 A, el documento WO 07/024843 o el documento EP-A1.382.603).

25 Como disolvente, pueden usarse todos los disolventes comunes inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres cíclicos (por ejemplo, dioxano) y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y la reacción puede efectuarse en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son dimetilsulfóxido y dioxano.

30 Normalmente, la reacción se efectuará a temperaturas de 80 °C-120 °C y la temperatura de reacción preferida es de aproximadamente 85 °C-90 °C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción pero, en general, se encuentra entre una hora y 16 horas.

35 Análogamente, para la producción de los compuestos de fórmula **[III]** pueden usarse otros procedimientos de síntesis descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de fórmula **[III]** pueden producirse mediante metalación de los pirazoles halogenados **[IV]** con bases tales como, por ejemplo, n-butil-litio y reacción con ésteres de ácido borónico tales como, por ejemplo, borato de trimetilo y la posterior reacción del pirazol-ácido borónico obtenido con pinacol (véase, por ejemplo, *J. Het. Chem.* 2004, 41, 931-940 o el documento EP-A1.382.603 y el documento WO 2007/16392).

Etapa (V4)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de fórmulas **[XI]** y **[XII]**.

40 Los compuestos de fórmula **[XI]** pueden producirse, por ejemplo, mediante acoplamiento de los pirazoles halogenados **[IV]** con heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met¹ representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, B(OiPr)₃, B(OH)₂) en presencia de un catalizador, una base, si es necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos de la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 11; *Organomet. Chem.* 1999, 28, 147 y la bibliografía citada en el mismo, 2005, 7, 21, 4753-4756). (Esquema 1)

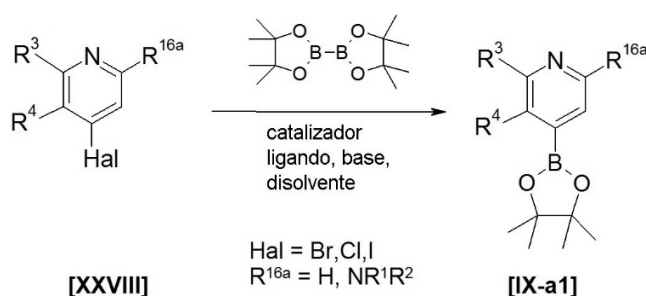
45 De forma análoga, la síntesis de los pirazoles **[III]** de los compuestos de tipo **[IV]** descrita en el Esquema 1 puede efectuarse con este procedimiento.

Los compuestos de fórmula **[XI]** también pueden producirse, por ejemplo, mediante acoplamiento de los halopirazoles

[IV] con heterociclos metalados de fórmula [IX-a] (en la que Met¹ representa un compuesto de estaño tal como, por ejemplo, Sn(n-Bu)₃) en presencia de un catalizador, si es necesario una sal de haluro inorgánica u orgánica, si es necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos de la bibliografía (véase, *Synthesis* 1992, 803-815).

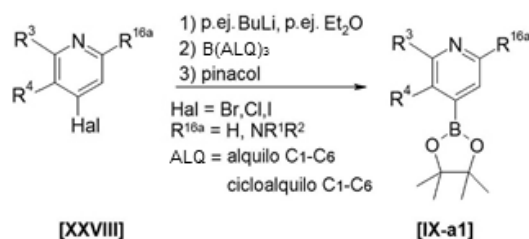
- 5 Los compuestos de fórmula [IX-a1] (en la que X¹ representa C-H) están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados [IX-a1] es la reacción de haloheterociclos de fórmula [XXVIII] con bispinacolatodiboro en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, Pd(OAc)₂ o PdCl₂(dppf)), si es necesario un ligando (tal como, por ejemplo, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazolio), una base (tal como, por ejemplo, acetato de potasio o acetato de sodio) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 5, 1277-1281 y el documento WO 2011/042389) (Esquema 4).

Esquema 4



- 15 Como alternativa, los compuestos de fórmula [IX-a1] (en la que X¹ representa C-H) también pueden prepararse mediante otros procedimientos conocidos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de haloheterociclos [IX-a1] adecuados es la metalación de la halopiridina [XXVIII] con una base (tal como, por ejemplo, n-butil-litio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano) y la posterior reacción con un éster de ácido borónico (tal como, por ejemplo, B(i-PrO)₃ o B(OMe)₃) y pinacol mediante procedimientos conocidos de la bibliografía (*Synthesis* 2004, 4, 469-483 y la bibliografía descrita en el mismo) (Esquema 5).

Esquema 5



- 20 De forma análoga, los compuestos de tipo [IX-b] pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documento WO 2011/042389) mediante reacción del precursor de haloheterociclo respectivo (reemplazo de Met² por Cl, Br, I en [IX-b]) con bispinacolatodiboro en presencia de un catalizador.

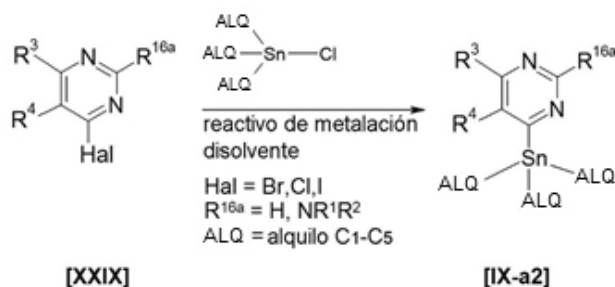
- 25 Los compuestos de fórmula [IX-a2] (en la que X¹ representa N) están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de haloheterociclos [IX-a2] adecuados es la reacción de haloheterociclos de fórmula [XXIX] con compuestos de hexaalquildiestaño (tales como, por ejemplo, 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestaño) en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, acetato de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), si es necesario una fuente de ión fluoruro (tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dietiléter) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (documento WO 2003/095455 o documento WO 2007/104538) (Esquema 6).

Esquema 6



Como alternativa, también pueden prepararse compuestos de fórmula **[IX-a2]** (en la que X¹ representa N) mediante otros procedimientos conocidos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de haloheterociclos **[IX-a2]** adecuados es la metalación de la halopiridina **[XXIX]** usando un reactivo de metalación (un compuesto de alquil-litio tal como, por ejemplo, n-butil-litio o un reactivo de Grignard tal como, por ejemplo, cloruro de isopropilmagnesio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano) y la posterior reacción con un compuesto de halógeno de trialquilestaño (tal como, por ejemplo, Bu₃SnCl) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (documento WO 2008/008747 o *Tetrahedron* 1994, 275-284 y la bibliografía descrita en los mismos) (Esquema 7).

Esquema 7



- 10 Los compuestos de fórmulas **[XXVIII]** y **[XXIX]** están disponibles en el mercado o pueden prepararse, por ejemplo, mediante acilación de la amina correspondiente (en el caso R¹⁶ = -NH₂) mediante procedimientos conocidos de la bibliografía (por ejemplo, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 543-548). Otro procedimiento para la preparación de los compuestos de tipo **[XXVIII]** y **[XXIX]** consiste en la halogenación de los hidroxiheterociclos correspondientes de forma análoga a los procedimientos de halogenación indicados para la síntesis de los compuestos **[X-a1]** y **[X-b2]**.
- 15 En el acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met representa un éster borato o ácido borónico tales como, por ejemplo, B(OiPr)₃ o B(OH)₂), la selección de disolvente, base, temperatura, catalizadores y ligandos añadidos, si es necesario, puede variar en función del sustrato de éster borato usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V5)** para el acoplamiento C-C del compuesto de fórmula **[III]** con sustratos de fórmula **[X-a]**.
- 20 En el acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met¹ representa un grupo portador de alquilestaño tal como, por ejemplo, Sn(Bu)₃), la selección de un catalizador, si es necesario una sal de haluro inorgánico u orgánico, si es necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas, puede variar en función del sustrato de alquilestaño usado.
- 25 Como disolvente para la reacción de compuestos de fórmula **[IX-a]** pueden usarse todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (dietiléter, dimetoximetano, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diisopropiléter, terc-butilmetiléter), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido) o la reacción puede efectuarse en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferido es dimetilformamida.
- 30 Las sales de haluro para la reacción de compuestos de fórmula **[IX-a]** que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son, por ejemplo, haluros de cobre (por ejemplo, CuBr o CuI), haluros de cesio (CsF) y haluros de tetraalquilamonio (TBAF).

Preferentemente, las sales de haluro se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención en una relación del 1 al 400 % en moles, basada en el compuesto de estaño orgánico. Sin embargo, también pueden usarse mezclas de las sales de haluro en proporciones del 1-400 % en moles. La adición de una mezcla de yoduro de cobre y fluoruro de cesio en proporciones del 1-200 % en moles es particularmente preferente.

- 5 Como catalizadores para la reacción de compuestos de fórmula **[IX-a]** con pirazoles halogenados de fórmula **[IV]** pueden usarse los mismos catalizadores que se describen a continuación para la producción de los compuestos de fórmula **[I]**, mediante reacción de los compuestos de fórmulas **[III]** y **[X-a]** descrita para la etapa V5.

La cantidad de catalizador, basada en los compuestos heteroaromáticos **[IX-a]** que portan el grupo saliente Met¹, es preferentemente del 0,001 al 0,5 % en moles y, de modo particularmente preferente, del 0,01 al 0,2 % en moles.

- 10 El catalizador puede contener ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico o pueden añadirse ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico a la mezcla de reacción por separado. Como ligandos que contienen fósforo son adecuados, preferentemente, tri-n-alkilfosfanos, triarilfosfanos, dialquilariilfosfanos, alquildiarilfosfanos y/o heteroarilfosfanos, tales como tripiridilfosfano y trifurilfosfano, en los que los tres sustituyentes del fósforo pueden ser iguales o diferentes, pueden ser quirales o aquirales y en los que uno o más sustituyentes pueden unir los grupos de fósforo de varios fosfanos, en los que una parte de este enlace también puede ser un átomo metálico. Son particularmente preferentes fosfanos tales como trifenilfosfano, tri-terc-butilfosfano y triciclohexilfosfano. Como ligandos que contienen arsénico son adecuados, por ejemplo, tri-n-alkilarsanos y triarilarsanos, en los que los tres sustituyentes del arsénico pueden ser iguales o diferentes.

- 20 La concentración total de ligandos, basada en los compuestos heteroaromáticos **[IX-a]** que portan el grupo saliente Met¹ es preferentemente de hasta el 1 % en moles, de modo particularmente preferente del 0,01 al 0,5 % en moles.

- 25 Para efectuar el procedimiento de acuerdo con la invención, de forma ventajosa los eductos, el disolvente, la base, la sal de haluro, el catalizador y, si es necesario, el ligando, se mezclan exhaustivamente y, preferentemente, se hacen reaccionar a una temperatura de 0 °C-200 °C, de modo particularmente preferente a 60-150 °C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de reacción, pero, en general, se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas. Aparte de una reacción en un único recipiente, la reacción también puede efectuarse de modo que durante el transcurso de la reacción se dosifiquen varios reactivos de forma controlada, siendo posibles diferentes variantes de dosificación.

- 30 Los procedimientos de acuerdo con la invención se realizan, en general, a presión normal. Sin embargo, también es posible operar a una presión elevada o reducida. En general, la reacción se realiza protegiendo con una atmósfera de gas, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno.

La relación molar de reactivos entre el halopirazol **[IV]** y el compuesto de organoestaño **[IX-a2]** es, preferentemente, de 0,9 a 2.

- 35 Después de finalizar la reacción, el catalizador que aparece como un sólido se retira por filtración, el producto en bruto se libera del disolvente o de los disolventes y, después, se purifica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y adecuados para el producto particular mediante, por ejemplo, recristalización, destilación, sublimación, fusión en zona, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa (V5)

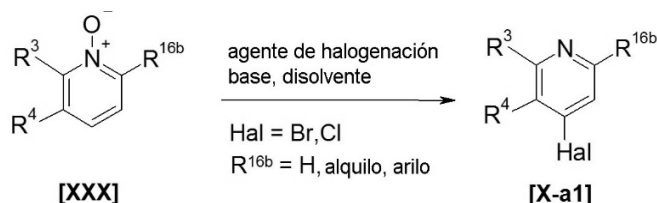
En el Esquema 1 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[XI]** y de síntesis de compuestos de fórmula **[II]**.

- 40 Los compuestos de fórmula **[XI]** pueden producirse, por ejemplo, mediante acoplamiento de los ácidos pirazoloborónicos **[III]** con heterociclos de fórmula **[X-a]** (en la que Z² representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl o Br) en presencia de un catalizador, una base y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos de la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 11; *Organomet. Chem.* 1999, 28, 147 y la bibliografía citada en el mismo).

- 45 De un modo similar, pueden producirse compuestos de fórmula **[II]** mediante acoplamiento de los ácidos pirazoloborónicos **[III]** con heterociclos de fórmula **[X-b]**.

- 50 Los compuestos de fórmula **[X-a]** (en la que X¹ representa C-H) están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 8). Un procedimiento para la producción de haloheterociclos **[X-a1]** adecuados es la reacción de los N-óxidos de piridina con agentes de halogenación (por ejemplo, PCl₃, POCl₃, SOCl₂ o cloruro de metanosulfonilo) (véase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 7, 1934-1937).

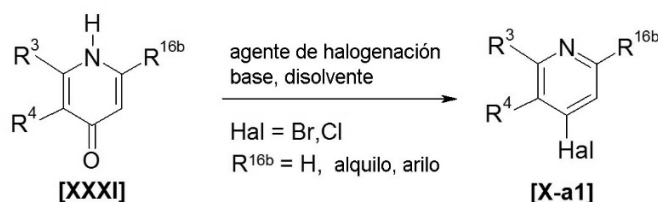
Esquema 8



5 Los N-óxidos de piridina **[XXX]** son conocidos o pueden producirse mediante oxidación de las piridinas correspondientes (por ejemplo, con H₂O₂, H₂O₂ + metiltioxoreno, ácido m-cloroperoxisbenzoico, dimetil-dioxirano o H₂O₂ + tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina de manganeso) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*ARKIVOC 2001* (i) 242-268 y referencias citadas en el mismo).

Un procedimiento adicional para la producción de haloheterociclos **[X-a1]** adecuados es la reacción de los compuestos de 4-hidroxipiridina **[XXXI]** con agentes de halogenación (por ejemplo, PCl₃, POCl₃) mediante procedimientos conocidos de la bibliografía (*Pol. J. Chem.* 1981, 55, 4, 925 - 929) (Esquema 9).

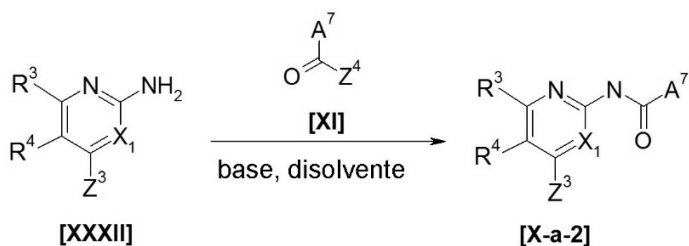
Esquema 9



10 Las hidroxipiridinas **[XXXI]** son conocidas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula **[X-a]** (en la que X¹ representa C-H) están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 10). Un procedimiento para la producción de haloheterociclos **[X-a-2]** adecuados es la reacción de aminoheterociclos de fórmula **[XXXII]** con cloruros de ácidos en presencia de una base y un disolvente (*Synth. Commun.* 1997, 27, 5, 861-870).

Esquema 10



15

Los aminoheterociclos **[XXXII]** (en los que X¹ representa C-H) son conocidos o pueden producirse mediante la retirada del grupo protector N-BOC de los compuestos de fórmula **[X-b-1]** mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Aust. J. Chem.* 1982, 35, 10, 2025-2034 y las referencias contenidas en el mismo).

20

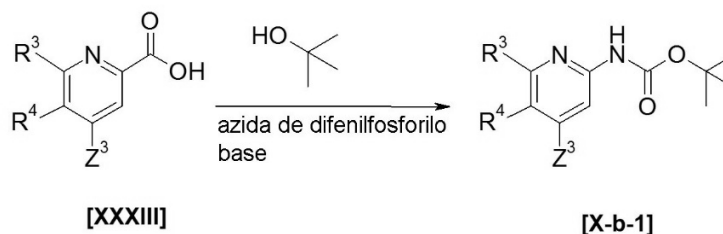
Los aminoheterociclos **[XXXII]** (en los que X¹ representa N) son conocidos o pueden producirse mediante halogenación de los compuestos hidroxilados (Z³ = -OH) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (por ejemplo, de acuerdo con *J. Med. Chem.* 2006, 49, 14, 4409-4424).

25

Los compuestos de fórmula **[X-b]** (en la que X¹ representa C-H) están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 11). Un procedimiento para la producción de N-Boc-haloheterociclos **[X-b-1]** adecuados es la reacción de ácidos adecuados (por ejemplo, ácido 4-bromo-picolónico) **[XXXIII]** con azida de difenilfosforilo y terc-butanol (*Aust. J. Chem.* 1982, 35, 2025-2034, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 15, 2761-2768

o el documento US 5.112.837 A).

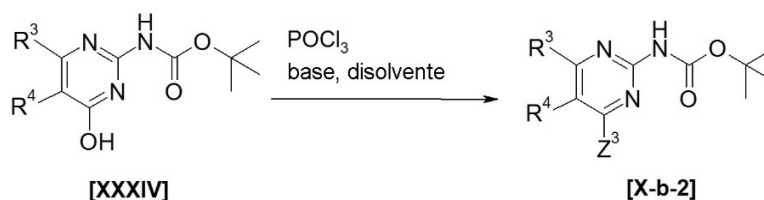
Esquema 11



Los ácidos carboxílicos **[XXXIII]** son conocidos o pueden producirse a partir de precursores disponibles en el mercado mediante procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento EP-A1.650.194), por ejemplo a partir de ácido piridin-2-carboxílico disponible en el mercado mediante reacción con cloruro de tionilo en dimetilformamida. Como alternativa, los compuestos de fórmula general **[XXXIII]** también pueden producirse mediante oxidación de derivados de 4-halo-2-metil-piridina disponibles en el mercado mediante procedimientos conocidos de la bibliografía (*Aust. J. Chem.* 1982, 35, 2025-2034).

Los compuestos de fórmula **[X-b]** (en la que X¹ representa N) están disponibles en el mercado o pueden producirse mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 12). Un procedimiento de producción de N-Boc-haloheterociclos **[X-b-2]** adecuados es la cloración de los compuestos hidroxí (por ejemplo, carbamato de (4-hidroxi-pirimidin-2-ilo)) con oxiclورو de fósforo (*Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51, 8, 975-977).

Esquema 12



Los compuestos hidroxí **[XXXIV]** son conocidos o pueden producirse a partir de precursores disponibles en el mercado mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51, 8, 975-977).

Como disolvente para la síntesis de compuestos de fórmulas **[XI]** y **[II]** pueden usarse todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, dimetoximetano, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diisopropiléter, terc-butilmetiléter), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos (por ejemplo, hexano, isohexano, heptano, ciclohexano), cetonas (por ejemplo, acetona, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo) y amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y agua o la reacción puede efectuarse en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es dioxano.

Las bases que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos y de metales alcalino térreos, alcoholatos de metales alcalinos y de metales alcalino térreos, aminas primarias, secundarias y terciarias. Son bases preferidos carbonatos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, la base se usa preferentemente en una relación del 100 al 1000 % en moles, basada en el ácido borónico aromático. La relación preferente es del 600 al 800 % en moles.

Como catalizadores pueden usarse, por ejemplo, paladio metálico, compuestos de paladio y/o compuestos de níquel. Los catalizadores también pueden aplicarse sobre un soporte sólido, tal como carbón activado u óxido de aluminio. Se prefieren los catalizadores de paladio en los que el paladio está presente en el estado de oxidación (0) o (II), tales como tetraquis(trifenilfosfona)-paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(difenil-fosfino)ferrocenopaladio,

5 cetonatos de paladio, acetilacetonatos de paladio (tales como, por ejemplo, bisacetilacetonato de paladio), haluros de nitrilopaladio (tales como, por ejemplo, dicloruro de bis-(benzonitril)paladio, dicloruro de bis(acetonitrilo)-paladio), haluros de paladio (PdCl_2 , Na_2PdCl_4 , Na_2PdCl_6), haluros de alilpaladio, biscarboxilatos de paladio (tales como, por ejemplo acetato de paladio II) y ácido tetracloropaládico. Son catalizadores particularmente preferidos tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio y dicloruro de bis-(difenilfosfino)ferrocenopaladio. El compuesto de paladio también puede generarse in situ, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II) a partir de cloruro de paladio (II) y acetato de sodio.

La cantidad de catalizador, basada en los compuestos heteroaromáticos **[X-a]** y **[X-b]** que portan el grupo saliente Z^2 es, preferentemente, del 0,001 al 0,5 % en moles y, de modo particularmente preferente, del 0,01 al 0,2 % en moles.

10 El catalizador puede contener ligandos que contienen fósforo o pueden añadirse a la mezcla de reacción ligandos que contienen fósforo por separado. Son preferentemente adecuados como ligandos que contienen fósforo tri-n-alquilfosfanos, triarilfosfanos, dialquilarilfosfanos, alquildiarilfosfanos y/o heteroarilfosfanos, tales como tripiridilfosfano y trifurilfosfano, en los que los tres sustituyentes del fósforo pueden ser iguales o diferentes y en los que uno o más sustituyentes pueden unir los grupos de fósforo de varios fosfanos, en los que una parte de este enlace también puede ser un átomo metálico. Son particularmente preferidos fosfanos tales como trifenilfosfano, tri-terc-butilfosfano y triciclohexilfosfano.

La concentración total de ligandos que contienen fósforo, basada en los compuestos heteroaromáticos **[X-a]** y **[X-b]** que portan el grupo saliente Z^3 , es, preferentemente, de hasta el 1 % en moles, de modo particularmente preferente del 0,01 al 0,5 % en moles.

20 Para efectuar el procedimiento de acuerdo con la invención, convenientemente los eductos, el disolvente, la base, el catalizador y, si es apropiado, el ligando, se mezclan exhaustivamente y se hacen reaccionar preferentemente a una temperatura de 0 °C-200 °C, de modo particularmente preferente a 100-170 °C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de reacción, pero, en general, se encuentra entre unos minutos y 48 horas. Como alternativa a una reacción en un único recipiente, la reacción también puede efectuarse dosificando durante el transcurso de la reacción diversos reactivos de un modo controlado, siendo posibles diferentes variantes de dosificación.

La relación molar de reactivos entre el compuesto heteroaromático **[X-a]** y **[X-b]** y el compuesto de organoboro **[III]** es preferentemente de 0,9 a 1,5.

30 Los procedimientos de acuerdo con la invención se realizan, en general, a presión normal. Sin embargo, también es posible operar a una presión elevada o reducida. En general, la reacción se realiza protegiendo con una atmósfera de gas, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno. Después de finalizar la reacción, el catalizador que aparece como un sólido se retira por filtración, el producto en bruto se libera del disolvente o de los disolventes y, después, se purifica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y adecuados para el producto particular mediante, por ejemplo, recristalización, destilación, sublimación, fusión en zona, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa (V6)

35 En el Esquema 1 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[I-a]**.

40 Un compuesto con la fórmula general **[I-a]**, en la que R^{1a} y R^{2a} representan C(O)OR^{7*} , C(O)SR^{7*} , C(S)OR^{7*} , C(O)R^{7*} o C(S)R^{7*} (aminopiridinas bisaciladas simétrica o no simétricamente), puede sintetizarse de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento WO 2004/052880 y, por ejemplo, T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, John Wiley & Sons, Inc.), mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto con la fórmula general **[II]** correspondiente (con Z^3 por ejemplo, = Cl, Br, F o -OH) si es necesario en presencia de un neutralizante de ácidos/base, en el que las definiciones de los restos R^3 , R^4 , R^6 , W, Q y X^1 en los esquemas anteriores corresponden a las definiciones indicadas anteriormente.

45 Los haluros de ácidos **[VIII]** ($Z^3 = \text{Cl}$) o los ácidos carboxílicos **[II]** correspondientes ($Z^3 = \text{OH}$) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía. Además, un sustrato con la fórmula general **[VIII]**, con $Z^3 = \text{Cl}$, puede prepararse a partir del ácido correspondiente ($Z^3 = \text{OH}$) o mediante cloración usando procedimientos conocidos de la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Edición, 1999, Wiley-VCH, página 1929 y siguientes, y la bibliografía citada en el mismo).

50 Como disolvente pueden usarse todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) o la reacción puede efectuarse en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos

son tetrahidrofurano y diclorometano.

Se usa al menos un equivalente de un neutralizante de ácidos/una base (por ejemplo, base de Hünig, trietilamina o neutralizantes de ácidos poliméricos disponibles en el mercado) con respecto al material de partida de fórmula general **[II]**. Si el material de partida es una sal se necesitan al menos dos equivalentes del neutralizante de ácidos.

5 Normalmente, la reacción se efectúa a temperaturas de 0 °C-100 °C y, preferentemente, a 20 °C-30 °C, pero también puede efectuarse a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

10 Para efectuar el procedimiento **(V6)** de acuerdo con la invención para la producción de los compuestos de fórmula **[I-a]** se usan generalmente de 0,2 a 5 moles, preferentemente de 0,5 a 1 moles, del derivado de amino de fórmula **[II]** por mol del haluro de ácido carboxílico de fórmula **[VIII]**. El procesamiento se realiza mediante evaporación de los componentes volátiles al vacío y el tratamiento del material en bruto con solución de metanol amoniacal (7 molar).

15 Después de completarse la reacción, los compuestos **[I-a]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Como alternativa, también puede sintetizarse un compuesto de fórmula **[I-a]** a partir del compuesto de fórmula **[II]** correspondiente con un sustrato de fórmula **[VIII]** con $Z^3 = -OH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y en las referencias citadas en el mismo).

20 Son reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo, reactivos de acoplamiento peptídico (por ejemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 4-dimetilamino-piridina, N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 1-hidroxi-benzotriazol, hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, etc.).

Si es necesario, en la reacción puede usarse una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o base de Hünig.

25 Como disolvente pueden usarse todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida) o la reacción puede realizarse en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es diclorometano.

30 Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 0 °C-100 °C y, preferentemente, a 0 °C-30 °C, pero también puede realizarse a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

Después de completarse la reacción, los compuestos **[I-a]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. Si es necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

40 Análogamente, estos procedimientos de síntesis también pueden usarse para la conversión de compuestos de fórmula **[XI-a]** en compuestos de fórmula **[I-a]** como se muestra en el esquema 1.

Etapas (V7)

En el Esquema 2 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[XIII]**.

45 Los compuestos de fórmula general **[XIII]** (en la que Q representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$) pueden obtenerse, de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía (documentos US5344992, WO2005/121106) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **[XII]** con un éster tal como γ -butirolactona en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio, metilato de sodio) y opcionalmente un alcohol (por ejemplo, etanol). Los disolvente típicos incluyen éteres (por ejemplo, dietiléter, THF), amidas (DMF o NMP) e hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno) o pueden aplicarse mezclas de los disolventes respectivos. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre un par de minutos y 48 horas.

50

Después de que haya finalizado la reacción, los compuestos **[XIII]** se retiran de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. Si es necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía, o, si es apropiado, pueden usarse también en la etapa siguiente sin purificación previa.

- 5 Los compuestos de fórmula general **[XII]** están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos (Jerry March *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición Wiley, 1991, página 539 y siguientes y referencias citadas en el mismo).

Etapa (V8)

En el Esquema 2 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[XIV]**.

- 10 Los compuestos de fórmula general **[XIV]** pueden obtenerse, de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía (documento WO2005/51945), mediante reacción de una 1,3-dicetona de fórmula general **[XIII]** con hidrazina o una forma hidratada de la misma. Puede usarse un disolvente inerte como éteres cíclicos o acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol) La reacción puede llevarse a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. Si se desea, puede usarse una base, por ejemplo trietilamina. La temperatura de reacción puede variar de 10 °C a 50 °C, pero es preferente la temperatura ambiente. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre un par de minutos y 48 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (por ejemplo, CEM Explorer) a temperatura elevada, que puede acortar el tiempo de reacción. Después de que haya finalizado la reacción, los compuestos **[XIV]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas habituales de separación. Si se requiere, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

20 Etapa V9

En el Esquema 2 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[VII]**.

- 25 Pueden obtenerse compuestos de fórmula general **[VII]** (en la que Z1 representa un grupo saliente, por ejemplo Cl, Br, OMs, OTos) convirtiendo el hidroxipirazol de fórmula general **[XIV]** de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, 1999, Wiley-VCH, página 689 y siguientes y bibliografía citada en el mismo). Una posibilidad de dicha transformación es la reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) y un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano).

Etapa (V10)

En el Esquema 3 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[XVI]**.

- 30 Un compuesto de fórmula **[XV]** se convierte en un compuesto de fórmula **[XVI]** mediante tratamiento con un oxidante (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, acetona, ácido acético, tetrahidrofurano) de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía (documento US6423713). La reacción puede realizarse a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura de reflujo y durante un tiempo de 30 min a aproximadamente 48 horas.

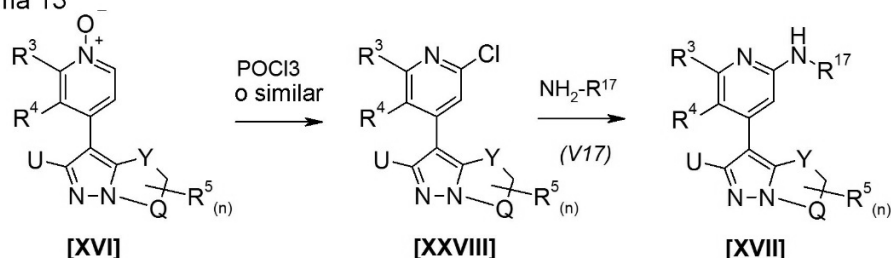
35 Etapa (V11)

En el Esquema 3 se muestra una posibilidad de síntesis de compuestos de fórmula **[XVII]**.

- 40 Los compuestos de N-óxido de fórmula **[XVI]** se convierten en aminopiridinas de fórmula **[XVII]** mediante tratamiento con una especie electrófila adecuada (tal como oxiclورو de fósforo, anhídrido de tosilo, hexafluorofosfato de bromo-tris(1-pirrolidinil)fosfonio) en presencia de, o seguido del tratamiento con, un nucleófilo adecuado R¹⁷-NH₂ (por ejemplo, terc-butilamina, alilamina, bencilamina) de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía (*Org. Lett.* 2010, 12, 22, 5254-5257 o el documento WO2010 / 10154). Puede usarse opcionalmente una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina).

- 45 Como alternativa, los intermedios generados en la activación (por ejemplo, mediante POCl₃) tales como **[XXVIII]** pueden aislarse y hacerse reaccionar con aminas nucleófilas R¹⁷-NH₂ en una reacción aparte para proporcionar compuestos de fórmula **[XVII]**, como se describe en procedimientos de la bibliografía (documentos EP1402900 y US2010 / 168185). (esquema 13)

Esquema 13

Etapa (V12)

Un N-óxido de fórmula [XVI] puede convertirse en un compuesto de fórmula [XI-a] usando un reactivo de activación (tal como cloruro de oxalilo) en presencia de una carboxamida [XVIII] como se describe en la bibliografía (*Org. Lett.* 2006, 8, 9, 1929-1932).

Etapa (V13)

Un compuesto de fórmula [XVII], en la que R¹⁷ representa un grupo protector adecuado, puede transformarse en un compuesto de fórmula general [II] de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documentos WO2010/10154 o US2010/168185) por ejemplo mediante tratamiento con ácidos (ácido trifluoroacético, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico). Como alternativa, la escisión puede realizarse en condiciones reductoras (por ejemplo con formiato de amonio usando un catalizador como se describe en el documento EP1787991 o con etanol-agua usando el catalizador de Wilkinson Rh(PPh₃)₃Cl (como se describe en el documento US2005/245530).

Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados en el campo de la medicina veterinaria por su toxicidad aceptable para animales de sangre caliente para controlar protozoos parásitos que están presentes en la cría y reproducción de animales de ganado, de cría, de zoológico, de laboratorio, de experimentación y domésticos. Son activos frente a todos y cada uno de los estadios de desarrollo del parásito.

Son animales de ganado agrícola, por ejemplo, mamíferos tales como ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos, y en particular terneros y cerdos, o aves tales como pavos, patos, gansos y, en particular, gallinas, o dado el caso también insectos tales como, por ejemplo, abejas.

Son animales domésticos, por ejemplo, mamíferos tales como hámsteres, cobayas, ratas, ratones y, en particular, perros y gatos, o también pájaros de jaula.

De acuerdo con una realización preferida los compuestos de acuerdo con la invención se administran a mamíferos.

De acuerdo con otra realización preferida los compuestos de acuerdo con la invención se administran a aves.

Mediante el control de los protozoos parásitos se pretende reducir o evitar enfermedades, casos de muerte y disminuciones en el rendimiento (en carne, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares) de modo que con el uso de los compuestos activos de acuerdo con la invención se posibilita una cría de animales más económica y sencilla.

El término "controlar", como se usa en el presente documento con respecto al sector de la salud animal, significa que los compuestos activos son eficaces para reducir la incidencia del parásito respectivo en un animal infectado con dichos parásitos a niveles inocuos. Más específicamente, "controlar", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto activo es eficaz para destruir el parásito respectivo, inhibir su crecimiento o inhibir su proliferación.

En el campo de la medicina veterinaria y en la cría de animales, la administración de los compuestos activos de acuerdo con la invención se realiza del modo conocido directamente o en forma de preparaciones adecuadas por vía enteral, parenteral, dérmica o nasal. La administración enteral de los compuestos activos se realiza, por ejemplo, por vía oral en forma de polvo, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, bebidas, gránulos, pociones, bolos, pienso medicinal o agua potable. La aplicación dérmica se realiza, por ejemplo, en forma de inmersión, pulverización, baño, lavado, unción dorsal continua y unción dorsal puntual, y espolvoreado. La administración parenteral se realiza, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implante. La administración puede realizarse tanto profilácticamente como terapéuticamente.

Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia, aunque sin ninguna limitación, los protozoos parásitos siguientes:

Mastigophora (Flagellata) tal como, por ejemplo, Trypanosomatidae, por ejemplo, Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, tal como, por ejemplo, Trichomonadidae, por ejemplo, Giardia lamblia, G. canis.

- 5 Sarcomastigophora (Rhizopoda) tal como Entamoebidae, por ejemplo, Entamoeba histolytica, Hartmanellidae, por ejemplo, Acanthamoeba sp., Harmanella sp.

Apicomplexa (Sporozoa) tal como Eimeridae, por ejemplo Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabamensis, E. anatis, E. anserina, E. arloingi, E. ashata, E. aubumensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandalis, E. deblickei, E. dispersa, E. ellipsoidales, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoina, E. irresidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagrimitis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystispora spec., Cryptosporidium spec., en particular C. parvum, tales como Toxoplasmatidae, por ejemplo, Toxoplasma gondii, Hammondia heydonii, Neospora caninum, Besnoitia besnoitii, tales como Sarcocystidae, por ejemplo, Sarcocystis bovicanis, S. bovi-hominis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. neurona, S. spec., S. suihominis tales como Leucosporidae, por ejemplo, Leucozytozoon simondi, tales como Plasmodiidae, por ejemplo, Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., tales como Piroplasma, por ejemplo, Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., tales como Adeleina, por ejemplo, Hepatozoon canis, H. spec.

- 20 Un objeto adicional de la invención se refiere al uso no medicinal de los heterociclipirí(mi)dinazoles de acuerdo con la invención o mezclas de los mismos para el control de microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas.

Un objeto adicional de la invención se refiere a un agente para el control de microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas, que comprende al menos un heterociclipirí(mi)dinilazol de acuerdo con la presente invención.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para el control de los microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas, que se caracteriza porque los heterociclipirí(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención se aplican en los microorganismos y/o en su hábitat.

- 30 Las sustancias de acuerdo con la invención tienen una actividad microbicida potente y pueden emplearse para controlar microorganismos no deseados, tales como hongos y bacterias, en protección de cultivos y en la protección de materiales.

La presente invención se refiere además a una composición de protección de cultivos para controlar microorganismos no deseados, en particular hongos no deseados, que comprende los compuestos activos de acuerdo con la invención. Éstas son preferentemente composiciones fungicidas que comprenden coadyuvantes, disolventes, vehículos, tensioactivos o expansores agrícolamente adecuados.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para controlar microorganismos no deseados, caracterizado porque los compuestos activos de acuerdo con la invención se aplican a los hongos fitopatógenos y/o a su hábitat.

- 40 De acuerdo con la invención, un vehículo es una sustancia, natural o sintética, orgánica o inorgánica, con la que se mezclan o a la que se unen los compuestos activos para una mejor aplicabilidad, en particular para la aplicación a plantas o partes de plantas o semillas. El vehículo, que puede ser sólido o líquido, es generalmente inerte y debe ser adecuado para su uso en agricultura.

Son vehículos sólidos o líquidos adecuados: por ejemplo, sales de amonio y minerales naturales molidos, tales como caolines, arcillas, talco, tiza, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos, tales como sílice finamente dividida, alúmina y silicatos naturales o sintéticos, resinas, ceras, fertilizantes sólidos, agua, alcoholes, especialmente butanol, disolventes orgánicos, aceites minerales y vegetales y sus derivados. También pueden usarse mezclas de dichos vehículos. Son vehículos sólidos adecuados para gránulos: por ejemplo, rocas naturales molidas y fraccionadas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita y gránulos sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas y también gránulos de materiales orgánicos, tales como serrín, cáscara de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco.

- 50 Los expansores o vehículos gaseosos licuados adecuados son líquidos que son gaseosos a temperatura ambiente y a presión atmosférica, por ejemplo propulsores para aerosoles, tales como hidrocarburos halogenados, y también butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono.

En las formulaciones pueden usarse agentes de adherencia tales como carboximetilcelulosa y polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o dispersiones poliméricas, tales como goma arábica, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo, o si no fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas, y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos posibles son aceites minerales y vegetales.

- 5 Si el expansor usado es agua, también es posible usar, por ejemplo, disolventes orgánicos como disolventes adyuvantes. Esencialmente, son disolventes líquidos adecuados: compuestos aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobenzenos, cloroetilenos o diclorometano, hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de aceite mineral, aceites minerales y vegetales, alcoholes tales como butanol o glicol y también sus éteres y ésteres, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y también agua.

- 10 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender adicionalmente otros componentes, tales como, por ejemplo, tensioactivos. Son tensioactivos adecuados emulsionantes y/o espumantes, agentes dispersantes o humectantes que tienen propiedades iónicas o no iónicas, o mezclas de estos tensioactivos. Son ejemplos de los mismos sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (preferentemente alquifenoles o arilfenoles), sales de ésteres sulfosuccínicos, derivados de taurina (preferentemente taurato de alquilo), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polietoxilados, ésteres grasos de polioles y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo alquilarilpoliglicoléteres, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de arilo, hidrolizados de proteína, lejías de lignosulfito y metilcelulosa. Se requiere la presencia de un tensioactivo si uno de los compuestos activos y/o uno de los vehículos inertes es insoluble en agua y cuando la aplicación tiene lugar en agua. La relación de tensioactivos varía entre el 5 y el 40 por ciento en peso de la composición de acuerdo con la invención.

- 25 Es posible usar colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio y azul de Prusia, y colorantes orgánicos tales como colorantes de alizarina, colorantes azoicos y colorantes de ftalocianina metálica, y oligonutrientes tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

- 30 Si es apropiado, pueden estar presentes otros componentes adicionales, por ejemplo coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, sustancias tixotrópicas, penetrantes, estabilizantes, agentes neutralizantes, formadores de complejos. En general, los compuestos activos pueden combinarse con cualquier aditivo sólido o líquido de uso habitual para fines de formulación.

- Las composiciones y formulaciones de acuerdo con la invención comprenden, en general, entre el 0,05 y el 99 % en peso, entre el 0,01 y el 98 % en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 95 % en peso, de modo particularmente preferente entre el 0,5 y el 90 % de compuesto activo, de modo muy particularmente preferente entre el 10 y el 70 % en peso.

- 35 Los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse como tales o, en función de sus propiedades físicas y/o químicas respectivas, en forma de sus formulaciones o formas de uso preparadas a partir de las mismas, tales como aerosoles, cápsulas, suspensiones, concentrados de niebla fría, concentrados de niebla caliente, gránulos encapsulados, gránulos finos, concentrados fluidizables para el tratamiento de semillas, soluciones listas para su uso, polvos espolvoreables, concentrados emulsionables, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, macrogránulos, microgránulos, polvos dispersables en aceite, concentrados fluidizables miscibles en aceite, líquidos miscibles en aceite, espumas, pastas, semillas recubiertas de plaguicida, concentrados de suspensiones, concentrados de suspoemulsión, concentrados solubles, suspensiones, polvos humectables, polvos, agentes de espolvoreo y gránulos solubles, gránulos o comprimidos hidrosolubles, polvos hidrosolubles para el tratamiento de semillas, polvos humectables, productos naturales y sustancias sintéticas impregnadas con compuesto activo, y también microencapsulaciones en sustancias poliméricas y en materiales recubiertos para semillas y también formulaciones ULV de niebla caliente y niebla fría.

- 50 Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de un modo conocido en sí, por ejemplo mezclando los compuestos activos con al menos un expansor, disolvente o diluyente habitual, un emulsionante, un dispersante y/o aglutinante o fijador, un agente humectante, un repelente de agua, si fuera apropiado secantes y estabilizadores al UV y, si fuera apropiado, tintes y pigmentos, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también adyuvantes de procesamiento adicionales.

Las composiciones de acuerdo con la invención incluyen no solo formulaciones ya preparadas para su uso y que pueden aplicarse a las plantas o a las semillas usando un aparato adecuado, sino también concentrados comerciales que tienen que diluirse con agua antes de su uso.

Los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden presentarse como tales o en sus formulaciones (comerciales) y en las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones en forma de mezcla con otros compuestos activos (conocidos), tales como insecticidas, atrayentes, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, protectores y/o productos semioquímicos.

- 5 El tratamiento de acuerdo con la invención de las plantas y partes de las plantas con las composiciones o compuestos activos se realiza directamente o por acción en sus alrededores, hábitat o espacio de almacenamiento usando procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, pulverización, atomización, irrigación, evaporación, espolvoreado, nebulización, dispersión, espumación, aplicación con brocha, esparcido, irrigación (empapamiento), irrigación por goteo y, en el caso de material de reproducción, en particular en el caso de semillas, además en forma de polvo para el tratamiento de semillas en seco, una solución para el tratamiento de semillas en húmedo, un polvo soluble en agua para el tratamiento como suspensión, por incrustación, por recubrimiento con una o más capas, etc. Además, es posible la aplicación de los compuestos activos mediante el procedimiento de volumen ultra bajo o la inyección en el suelo de la preparación de compuestos activos o de los compuestos activos en sí.

La invención incluye además un procedimiento para el tratamiento de semillas.

- 15 La invención se refiere, además, a semillas tratadas de acuerdo con uno de los procedimientos descritos en el párrafo anterior. Las semillas de acuerdo con la invención se usan en procedimientos para la protección de semillas frente a microorganismos no deseados. En estos procedimientos, se emplean semillas tratadas con al menos un compuesto activo de acuerdo con la invención.

- 20 Los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención también son adecuados para tratar semillas. Una gran parte del daño a las plantas de cultivo provocado por organismos perjudiciales se desencadena por la infección de las semillas durante su almacenamiento o después de la siembra, así como durante y después de la germinación de la planta. Esta fase es particularmente crítica, ya que las raíces y los brotes de la planta en crecimiento son particularmente sensibles, e incluso el daño más pequeño puede dar como resultado la muerte de la planta. En consecuencia, existe un gran interés en proteger la semilla y la planta en germinación usando composiciones apropiadas.

- 25 El control de los hongos fitopatógenos por medio del tratamiento de semillas de plantas se conoce desde hace mucho tiempo y es objeto de continuas mejoras. Sin embargo, el tratamiento de semillas conlleva una serie de problemas que no siempre pueden resolverse de un modo satisfactorio. Por tanto, es deseable desarrollar procedimientos para proteger las semillas y las plantas en germinación que eximan de, o al menos reduzcan considerablemente, la aplicación adicional de agentes de protección de cultivos después de sembrar o después de la emergencia de las plantas. Es deseable, además, optimizar la cantidad de compuesto activo que se va a usar de modo que se proporcione la máxima protección para la semilla y la planta en germinación frente al ataque de hongos fitopatógenos, pero sin dañar la planta en sí por el compuesto activo empleado. En particular, los procedimientos para el tratamiento de las semillas deben tener en cuenta también las propiedades fungicidas intrínsecas de las plantas transgénicas con el fin de conseguir una protección óptima de las semillas y de la planta en germinación usando un mínimo de agentes de protección de cultivos.

- 35 Por tanto, la presente invención se refiere también a un procedimiento para la protección de semillas y plantas en germinación frente al ataque de hongos fitopatógenos, tratando las semillas con una composición de acuerdo con la invención. La invención se refiere también al uso de las composiciones de acuerdo con la invención para tratar semillas para proteger la semilla y la planta en germinación frente a hongos fitopatógenos. Además, la invención se refiere a semillas tratadas con una composición de acuerdo con la invención para la protección frente a hongos fitopatógenos.

- 40 El control de los hongos fitopatógenos que dañan las plantas después de la emergencia se realiza principalmente tratando el suelo y las partes aéreas de las plantas con agentes de protección de cultivos. Debido a la preocupación en relación con un posible impacto de los agentes de protección de cultivos sobre el medio ambiente y la salud de seres humanos y animales, se están realizando esfuerzos para reducir la cantidad de compuestos activos aplicados.

- 45 Una de las ventajas de la presente invención es que las propiedades sistémicas particulares de los compuestos activos de acuerdo con la invención implican que el tratamiento de las semillas con estos compuestos activos y composiciones no solo protege las semillas en sí, sino también las plantas resultantes tras la emergencia, de hongos fitopatógenos. De este modo puede evitarse el tratamiento inmediato de los cultivos en el momento de la siembra o poco después.

- 50 Se considera también ventajoso que los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención puedan usarse en particular también en semillas transgénicas en las que la planta que crece de estas semillas es capaz de expresar una proteína que actúa contra plagas. Tratando dichas semillas con los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención, incluso mediante la expresión de, por ejemplo, proteínas insecticidas, se pueden controlar determinadas plagas. De modo sorprendente, puede observarse en este caso un efecto sinérgico que aumenta adicionalmente la eficacia de la protección frente al ataque de plagas.

Las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para proteger semillas de cualquier variedad de plantas que se usa en agricultura, en invernaderos, en bosques o en horticultura y viticultura. En particular, esto toma la forma de semillas de cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale, sorgo/mijo y avena), maíz, algodón, soja, arroz, patatas, girasol, judías, café, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha forrajera), cacahuete, colza, amapola, olivas, coco, cacao, caña de azúcar, tabaco, verduras (tales como tomate, pepinos, cebollas y lechuga), césped y plantas ornamentales (véase también a continuación en el presente documento). Es de particular importancia el tratamiento de semillas de cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale y avena), maíz y arroz.

Como también se describe a continuación, el tratamiento de semillas transgénicas con los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención es de particular importancia. Esto se refiere a semillas de plantas que contienen al menos un gen heterólogo que permite la expresión de un polipéptido o proteína que tiene propiedades insecticidas. El gen heterólogo en semillas transgénicas puede provenir, por ejemplo, de microorganismos de las especies *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. Preferentemente, este gen heterólogo proviene de *Bacillus* sp., el producto génico que presenta actividad frente al barrenador del maíz europeo y/o al gusano de la raíz del maíz occidental. De modo particularmente preferente, el gen heterólogo proviene de *Bacillus thuringiensis*.

Dentro del contexto de la presente invención, la composición de acuerdo con la invención se aplica a las semillas solas o en una formulación adecuada. Preferentemente, las semillas se tratan en un estado en el que son suficientemente estables como para evitar daños durante el tratamiento. En general, las semillas pueden tratarse en cualquier punto temporal entre la recolección y la siembra. Las semillas que se usan habitualmente se han separado de la planta y se han liberado de mazorcas, cascaras, tallos, envoltorios, pelos o de carne de los frutos. Por tanto, es posible usar, por ejemplo, semillas que se han recolectado, limpiado y secado hasta un contenido de humedad inferior al 15 % en peso. Como alternativa, también es posible usar semillas que se han tratado tras el secado, por ejemplo, con agua y después se han secado de nuevo.

Cuando se tratan semillas, debe tenerse cuidado, en general, de que la cantidad de la composición de acuerdo con la invención que se aplica a la semilla y/o la cantidad de aditivos adicionales se elija de modo que la germinación de la semilla no se vea afectada de forma adversa, o de que no se dañe la planta resultante. Esto debe tenerse presente en particular en el caso de compuestos activos que puedan tener efectos fitotóxicos a determinadas tasas de aplicación.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden aplicarse directamente, es decir, sin que contengan ningún otro componente y sin diluirlas. En general, es preferente aplicar las composiciones a las semillas en forma de una formulación adecuada. Los expertos en la técnica conocen formulaciones y procedimientos adecuados para el tratamiento de semillas, que se describen, por ejemplo, en los siguientes documentos: US 4.272.417 A, US 4.245.432 A, US 4.808.430 A, US 5.876.739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.

Los compuestos activos que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formulaciones habituales de recubrimiento de semillas, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, suspensiones densas u otras composiciones de recubrimiento para semillas, y también formulaciones ULV.

Estas formulaciones se preparan de un modo conocido mezclando los compuestos activos con aditivos habituales tales como, por ejemplo, expansores habituales y también disolventes o diluyentes, colorantes, humectantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también agua.

Los colorantes que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son todos los colorantes que son habituales para dichos fines. En este contexto, pueden usarse no solo pigmentos que son casi insolubles en agua, sino también colorantes que son solubles en agua. Son ejemplos que pueden mencionarse los colorantes conocidos por los nombres rodamina B, C.I. pigmento rojo 112 y C.I. disolvente rojo 1.

Agentes humectables adecuados que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son todas las sustancias que estimulan la humidificación y que son habituales en la formulación de compuestos agroquímicamente activos. Se da preferencia al uso de naftalenosulfonatos de alquilo, tales como naftalenosulfonatos de diisopropilo o de diisobutilo.

Los dispersantes y/o emulsionantes adecuados que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son todos los dispersantes no iónicos, aniónicos y catiónicos que se usan convencionalmente para la formulación de compuestos agroquímicamente activos. Se da preferencia al uso de dispersantes no iónicos o aniónicos o a mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Son dispersantes no iónicos adecuados que pueden mencionarse, en particular, polímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, alquilfenilpoliglicoléteres y triestirilfenolpoliglicoléter y sus derivados fosfatados o sulfatados. Son dispersantes aniónicos adecuados, en particular, lignosulfonatos, sales de ácido poliacrílico y condensados de arilsulfonato/formaldehído.

Los antiespumantes que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son todas las sustancias inhibidoras de espuma que se usan de forma convencional para la formulación de compuestos agroquímicamente activos. Pueden usarse preferentemente antiespumantes de silicona y estearato de magnesio.

- 5 Los conservantes que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son todas las sustancias que se pueden usar para dichos fines en composiciones agroquímicas. Pueden mencionarse a modo de ejemplo diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal.

- 10 Los espesantes secundarios que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son todas las sustancias que pueden usarse para dichos fines en composiciones agroquímicas. Se prefieren derivados de celulosa, derivados de ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y sílice muy dispersa.

Los adhesivos que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son todos los aglutinantes habituales que pueden usarse en productos de recubrimiento de semillas. Se pueden mencionar como preferidos polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y tilosa.

- 15 Las giberelinas que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención son preferentemente las giberelinas A1, A3 (= ácido giberélico), A4 y A7, usándose de modo especialmente preferente el ácido giberélico. Las giberelinas son conocidas (véase R. Wegler "*Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*" [Química de agentes de protección del cultivo y pesticidas], Vol. 2, Springer Verlag, 1970, páginas 401-412).

- 20 Las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento de una amplia gama de semillas, incluyendo las semillas de plantas transgénicas, directamente o después de haberlas diluido previamente con agua. En este contexto, también pueden producirse efectos sinérgicos adicionales en combinación con las sustancias formadas por expresión.

- 25 Todos los mezcladores que pueden usarse convencionalmente para la operación de recubrimiento de semillas son adecuados para el tratamiento de semillas con las formulaciones de recubrimiento de semillas que pueden usarse de acuerdo con la invención o con las preparaciones preparadas a partir de las mismas mediante la adición de agua. Específicamente, durante la operación de recubrimiento de semillas se sigue un procedimiento en el que las semillas se disponen en un mezclador, se añade la cantidad específica deseada de formulaciones de recubrimiento de semillas, ya sea como tal o después de haberla diluido previamente con agua, y se mezcla todo hasta que la formulación se haya distribuido uniformemente sobre las semillas. Si es apropiado, después se realiza un procedimiento de secado.

- 30 Los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención tienen una actividad microbicida potente y pueden usarse para controlar microorganismos no deseados, tales como hongos o bacterias, en protección de cultivos y en la protección de materiales.

- 35 En la protección de cultivos, se pueden usar fungicidas para controlar plasmodioforomicetos, oomicetos, citridiomietos, cigomicetos, ascomietos, basidiomicetos y deuteromicetos.

Pueden usarse bactericidas en la protección de cultivos para controlar pseudomonádáceas, rizobiáceas, enterobacteriáceas, corinebacteriáceas y estreptomicetáceas.

- 40 Las composiciones fungicidas de acuerdo con la invención pueden usarse para el control curativo o protector contra hongos fitopatógenos. En consecuencia, la invención se refiere también a procedimientos curativos y de protección para controlar hongos fitopatógenos usando los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención, que se aplican a las semillas, las plantas o partes de plantas, el fruto o el suelo en el que crecen estas plantas.

- 45 Las composiciones de acuerdo con la invención para controlar hongos fitopatógenos en la protección de cultivos comprenden una cantidad eficaz, pero no fitotóxica, de los compuestos activos de acuerdo con la invención. "Cantidad eficaz, pero no fitotóxica" significa una cantidad de la composición de acuerdo con la invención que es suficiente para controlar la enfermedad fúngica de la planta de un modo satisfactorio o para erradicar completamente la enfermedad fúngica, y que, al mismo tiempo, no provoca ningún síntoma significativo de fitotoxicidad. En general, esta tasa de aplicación puede variar dentro de un intervalo relativamente amplio. Depende de una pluralidad de factores, por ejemplo del hongo que se desea controlar, la planta, las condiciones climáticas y los ingredientes de las composiciones de acuerdo con la invención.

- 50 El hecho de que los compuestos activos, en las concentraciones necesarias para controlar las enfermedades vegetales, sean bien tolerados por las plantas, permite el tratamiento de partes aéreas de las plantas, del material de propagación y

de las semillas y del suelo.

5 Todas las plantas y partes de plantas pueden tratarse de acuerdo con la invención. Por plantas se entiende, en el presente documento, todas las plantas y poblaciones de plantas tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluidas plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante los procedimientos de cultivo y optimización convencionales o por procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o mediante combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas que pueden estar o no protegidas por los derechos de propiedad varietal. Debe entenderse que partes de las plantas significa todas las partes y órganos de plantas aéreos y subterráneos, tales como brotes, hojas, flores y raíces, pudiendo mencionarse como ejemplos hojas, espinas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutas, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de plantas incluyen también las plantas recolectadas y el material de propagación vegetativa y por generación, por ejemplo plántulas, tubérculos, rizomas, esquejes y semillas.

10 Los compuestos activos de acuerdo con la invención son adecuados para proteger plantas y órganos de plantas, para aumentar el rendimiento de las cosechas, para mejorar la calidad del producto cosechado, a la vez que son bien tolerados por las plantas y tienen una toxicidad favorable en animales de sangre caliente y son bien tolerados por el medio ambiente. Se usan, preferentemente, como agentes de protección de cultivos. Son activos contra especies normalmente sensibles y resistentes y contra todos o algunos estadios de desarrollo.

15 Las siguientes plantas pueden mencionarse como plantas que pueden tratarse de acuerdo con la invención: algodón, lino, vides, frutas, verduras, tales como *Rosaceae sp.* (por ejemplo frutos de pipa, tal como manzanas y peras, pero también frutos de hueso, tal como albaricoques, cerezas, almendras y melocotones y frutos rojos como las fresas), *Ribesioideae sp.*, *Juglandaceae sp.*, *Betulaceae sp.*, *Anacardiaceae sp.*, *Fagaceae sp.*, *Moraceae sp.*, *Oleaceae sp.*, *Actinidaceae sp.*, *Lauraceae sp.*, *Musaceae sp.* (por ejemplo árboles y plantaciones de plátanos), *Rubiaceae sp.* (por ejemplo café), *Theaceae sp.*, *Sterculiaceae sp.*, *Rutaceae sp.* (por ejemplo limones, naranjas y pomelo); *Solanaceae sp.* (por ejemplo tomates), *Liliaceae sp.*, *Asteraceae sp.* (por ejemplo lechuga), *Umbelliferae sp.*, *Cruciferae sp.*, *Chenopodiaceae sp.*, *Cucurbitaceae sp.* (por ejemplo pepino), *Alliaceae sp.* (por ejemplo puerro, cebollas), *Papilionaceae sp.* (por ejemplo guisantes); plantas de cultivo de gran importancia, tales como *Gramineae sp.* (por ejemplo maíz, césped, cereales tales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y tritical), *Asteraceae sp.* (por ejemplo, caña de azúcar), *Asteraceae sp.* (por ejemplo girasol), *Brassicaceae sp.* (por ejemplo repollo, col lombarda, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, colirrábano, rábanos de jardín y también colza, mostaza, rúcula y berro), *Fabaceae sp.* (por ejemplo judías, cacahuetes), *Papilionaceae sp.* (por ejemplo habas de soja), *Solanaceae sp.* (por ejemplo patatas), *Chenopodiaceae sp.* (por ejemplo remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelga suiza, remolacha roja), plantas útiles y ornamentales en jardín y bosque, y también, en cada caso, variedades modificadas genéticamente de estas plantas.

20 Como ya se ha mencionado anteriormente, es posible tratar todas las plantas y sus partes de acuerdo con la invención. En una realización preferida, se tratan especies de plantas silvestres y variedades de plantas de cultivo, o las que se obtienen mediante procedimientos de reproducción biológicos convencionales, tales como entrecruzamiento o fusión con protoplastos, y partes de los mismos. En una realización preferida adicional, se tratan plantas transgénicas y variedades de plantas de cultivo obtenidas mediante procedimientos de ingeniería genética, si fuera apropiado combinados con procedimientos convencionales (organismos genéticamente modificados) y partes de los mismos. Los términos "partes", "partes de plantas" y "partes de la planta" se han explicado anteriormente. De modo particularmente preferente, las plantas de variedades de plantas de cultivo que estén en cada caso disponibles en el mercado o en uso se tratan de acuerdo con la invención. Se entiende que variedades de plantas de cultivo significa plantas que tienen propiedades novedosas ("características") que se han obtenido mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Estas pueden ser variedades de cultivo, biotipos o genotipos.

25 El procedimiento de tratamiento de la invención puede usarse para tratar organismos modificados genéticamente (GMO, del inglés *genetically modified organisms*), por ejemplo plantas o semillas. Las plantas modificadas genéticamente (o plantas transgénicas) son plantas en las que se ha integrado un gen heterólogo en el genoma de manera estable. La expresión "gen heterólogo" significa esencialmente un gen que se ha proporcionado o ensamblado fuera de la planta y que cuando se introduce en el genoma nuclear, de los cloroplastos o mitocondrial, confiere a la planta transformada propiedades agronómicas nuevas o mejoradas u otras propiedades, expresando una proteína o un polipéptido de interés o reduciendo o anulando otro u otros genes presentes en la planta (usando por ejemplo tecnología no codificante, tecnología de cosupresión o tecnología de ARNi [ARN de interferencia]) Un gen heterólogo que se localiza en el genoma se denomina también transgén. Un transgén, que se define por su presencia específica en el genoma de las plantas, se denomina un acontecimiento de transformación o transgénico.

30 En función de las especies de plantas o de las variedades de plantas, su ubicación y condiciones de crecimiento (tierra, clima, período de vegetación, dieta), el tratamiento de acuerdo con la invención puede provocar también efectos

- superaditivos ("sinérgicos"). Por tanto, por ejemplo, son posibles los siguientes efectos, que superan los efectos que realmente se esperarían: reducción de las tasas de aplicación y/o ampliación del espectro de actividad y/o aumento de la actividad de los compuestos activos y de las composiciones que pueden usarse de acuerdo con la invención, crecimiento mejorado de las plantas, tolerancia aumentada frente a altas o bajas temperaturas, tolerancia aumentada frente a la sequedad o al contenido de agua o sal del suelo, rendimiento aumentado de floración, facilidad de recolección, aceleración de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, frutos más grandes, mayor altura de la planta, hojas de un verde más intenso, adelanto de la floración, mayor calidad y/o valor nutricional de los productos recolectados, mayor concentración de azúcar en los frutos, posibilidad de almacenamiento y/o procesamiento del producto recolectado más favorables.
- 5
- 10 A determinadas tasas de aplicación, los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden tener también un efecto fortalecedor sobre las plantas. En consecuencia, son adecuados para movilizar el sistema defensivo de la planta frente al ataque de hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos no deseados. Esto puede, si fuera apropiado, ser una de las razones para la actividad potenciada de las combinaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo frente a hongos. Se entiende que sustancias fortalecedoras de plantas (inductoras de resistencia) significa también, en el presente
- 15 contexto, las sustancias o combinaciones de sustancias capaces de estimular el sistema defensivo de plantas de modo que, cuando se inoculen posteriormente hongos fitopatógenos no deseados, las plantas tratadas presenten un grado sustancial de resistencia a estos hongos fitopatógenos no deseados. Por tanto, las sustancias de acuerdo con la invención pueden usarse para proteger plantas contra el ataque de los patógenos mencionados anteriormente dentro de un determinado período después del tratamiento. El período en el que se proporciona protección se prolonga por lo
- 20 general de 1 a 10 días, preferentemente 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los compuestos activos.
- Las plantas y variedades de plantas que se tratan preferentemente de acuerdo con la invención incluyen todas las plantas con material genético que confiere a estas plantas propiedades particularmente ventajosas y útiles (indiferentemente de que esto se haya logrado mediante cultivo y/o biotecnología).
- 25 Las plantas y variedades de plantas que también se tratan preferentemente de acuerdo con la invención son resistentes frente a uno o varios factores de estrés biótico, es decir, estas plantas presentan una defensa mejorada contra parásitos microbianos o animales, tales como nematodos, insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias, virus y/o viroides.
- Las plantas y variedades de plantas que también pueden tratarse de acuerdo con la invención son las plantas que son resistentes a uno o varios factores de estrés abiótico. Las condiciones de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequía, exposición a temperaturas frías, exposición al calor, estrés osmótico, inundación, aumento de la salinidad del
- 30 suelo, exposición aumentada a minerales, exposición a ozono, exposición a la luz intensa, disponibilidad limitada de nutrientes nitrogenados, disponibilidad limitada de nutrientes fosforados o evitación de la sombra.
- Son plantas y variedades de plantas que también pueden tratarse de acuerdo con la invención las plantas que se caracterizan por las características de rendimiento potenciadas. El rendimiento potenciado de la cosecha puede ser, en dichas plantas, el resultado de, por ejemplo, una mejor fisiología de la planta, un mejor crecimiento y un mejor desarrollo,
- 35 como un uso de agua eficaz y una retención de agua eficaz, un uso mejorado del nitrógeno, una asimilación de carbono potenciada, fotosíntesis mejorada, una eficacia de germinación mejorada y una aceleración de la maduración. El rendimiento puede además verse afectado por una arquitectura de la planta mejorada (en condiciones de estrés o de no estrés), incluyendo floración temprana, control de la floración para la producción de semillas híbridas, fortaleza de la plántula, tamaño de la planta, número y separación de los internodos, crecimiento de las raíces, tamaño de las semillas,
- 40 tamaño de los frutos, tamaño de las vainas, número de vainas o espigas, número de semillas por vaina o espiga, peso de las semillas, relleno potenciado de las semillas, reducción de la dispersión de semillas, reducción de roturas de las vainas, así como resistencia al encamado. Otros rasgos adicionales de rendimiento incluyen la composición de las semillas, tal como el contenido en hidratos de carbono, contenido en proteínas, contenido en aceite y composición del
- 45 aceite, valor nutricional, disminución de compuestos desfavorables para la nutrición, procesabilidad mejorada y estabilidad en almacenamiento mejorada.
- Las plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan las características de heterosis o vigor híbrido, lo que en general tiene como consecuencia un incremento de rendimiento, fortaleza, salud y resistencia frente a factores de estrés biótico y abiótico. Dichas plantas se producen normalmente cruzando una línea parental endogámica estéril masculina (progenitor femenino) con otra línea parental endogámica fértil masculina (progenitor masculino). Las semillas híbridas se cosechan normalmente a partir de las plantas estériles masculinas y se venden a los reproductores. Las plantas estériles masculinas pueden producirse ocasionalmente (por ejemplo el maíz) mediante despenechado (es decir, la retirada mecánica de los órganos reproductores o de las flores masculinas), pero, más normalmente, la esterilidad masculina es el resultado de determinantes genéticos en el genoma de las plantas. En este caso, y especialmente cuando se trate de las semillas del producto deseado que se va a cosechar a partir de las
- 50 plantas híbridas, es útil, normalmente, asegurar que se restaura por completo la fertilidad masculina en las plantas híbridas que contienen determinantes genéticos responsables de la esterilidad masculina. Esto puede realizarse
- 55

asegurándose de que los progenitores masculinos poseen los genes de restauración de la fertilidad apropiados capaces de restaurar la fertilidad masculina en plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad masculina. Los determinantes genéticos de esterilidad masculina pueden localizarse en el citoplasma. Se han descrito ejemplos de esterilidad citoplásmica masculina (CMS, del inglés *cytoplasmic male sterility*), por ejemplo, para las especies de Brassica. Sin embargo, también pueden localizarse determinantes genéticos de esterilidad masculina en el genoma nuclear. También se pueden obtener plantas estériles masculinas mediante procedimientos de biotecnología vegetal, tales como ingeniería genética. En el documento WO 89/10396 se describe un modo particularmente útil de obtención de plantas estériles masculinas, en el que, por ejemplo, se expresa selectivamente una ribonucleasa como una barnasa en las células del tapete de los estambres. La fertilidad puede restaurarse después mediante expresión en las células del tapete de un inhibidor de ribonucleasa tal como barstar.

Son plantas o variedades de plantas (obtenidas por medio de procedimientos de biotecnología vegetal como la ingeniería genética) que se pueden tratar de acuerdo con la invención, son plantas tolerantes al herbicida, es decir, plantas que se han hecho tolerantes a uno o varios herbicidas determinados. Dichas plantas pueden obtenerse bien mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera dicha tolerancia a herbicidas.

Son plantas tolerantes a herbicidas, por ejemplo, las plantas tolerantes a glifosato, es decir plantas que se han convertido en tolerantes al herbicida glifosato o a sales del mismo. Por ejemplo, las plantas tolerantes a glifosato pueden obtenerse mediante la transformación de la planta con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Son ejemplos de dichos genes EPSPS el gen *aroA* (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, los genes que codifican una EPSPS de la petunia, una EPSPS del tomate o una EPSPS de la eleusina. También puede ser una EPSPS mutada. Las plantas tolerantes al glifosato pueden también obtenerse expresando un gen que codifica la enzima glifosato oxidoreductasa. Las plantas tolerantes al glifosato también pueden obtenerse expresando un gen que codifica la enzima glifosato acetiltransferasa. Las plantas tolerantes al glifosato pueden también obtenerse seleccionando plantas que contienen mutaciones de origen natural de los genes mencionados anteriormente.

Son plantas resistentes a herbicidas adicionales, por ejemplo, plantas que se han hecho tolerantes a herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintasa, tales como bialafos, fosfinotricina o glufosinato. Dichas plantas pueden obtenerse expresando una enzima que desintoxique el herbicida o una enzima glutamina sintasa mutante que sea resistente a la inhibición. Una enzima desintoxicante eficaz de este tipo es, por ejemplo, una enzima que codifica la fosfinotricina acetiltransferasa (tal como la proteína pat o la proteína bar de especies de estreptomicas, por ejemplo). Se han descrito plantas que expresan una fosfinotricina acetiltransferasa exógena.

Son plantas tolerantes a herbicidas adicionales también las plantas que se han hecho tolerantes a herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD). Las hidroxifenilpiruvato dioxigenasas son enzimas que catalizan la reacción en la que el para-hidroxifenilpiruvato (HPP) se transforma en homogentisato. Se pueden transformar plantas tolerantes en inhibidores de HPPD con un gen que codifique una enzima HPPD resistente de origen natural o un gen que codifique una enzima HPPD mutada. También puede obtenerse tolerancia frente a inhibidores de HPPD transformando plantas con genes que codifican ciertas enzimas que posibilitan la formación de homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima nativa de HPPD por medio del inhibidor HPPD. La tolerancia de plantas a los inhibidores HPPD también puede mejorarse mediante la transformación de plantas con un gen que codifica una enzima prefenato dehidrogenasa además de un gen que codifica una enzima tolerante al HPPD.

Son plantas resistentes a herbicidas adicionales plantas que se han hecho tolerantes a inhibidores de acetolactato sintasa (ALS). Los inhibidores de la ALS conocidos incluyen, por ejemplo, sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidina, pirimidiniloxi(tio)benzoatos y/o herbicidas de sulfonilaminocarbonilimidazolinona. Se sabe que diferentes mutaciones en la enzima ALS (también conocida como ácido acetohidroxi sintasa, AHAS) confieren tolerancia a diversos herbicidas o grupos de herbicidas. En la publicación internacional WO 1996/033270 se describe la producción de plantas tolerantes a la sulfonilurea y de plantas tolerantes a la imidazolinona. Se describen también plantas tolerantes a la sulfonilurea y a la imidazolinona adicionales, por ejemplo en el documento WO 2007/024782.

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

Son plantas o variedades de plantas (obtenidas por procedimientos de biotecnología vegetal, tales como la ingeniería genética), que pueden tratarse también de acuerdo con la invención, plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se han hecho resistentes al ataque de ciertos insectos diana. Dichas plantas pueden obtenerse bien mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dicha resistencia a insectos.

La expresión "planta transgénica resistente a insectos" incluye, en el presente contexto, cualquier planta que contiene al menos un transgén que comprende una secuencia de codificación que codifique:

- 5 1) una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una porción insecticida de la misma, tal como las proteínas cristalinas insecticidas que se enumeran en Internet en: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, o porciones insecticidas de las mismas, por ejemplo proteínas de las clases de proteínas Cry: Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o bien Cry3Bb o porciones insecticidas de las mismas; o
- 10 2) una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una porción de la misma que tiene actividad insecticida en presencia de una segunda proteína cristalina diferente de *Bacillus thuringiensis* o una porción de la misma, tal como la toxina binaria, que consta de las proteínas cristalinas Cy34 y Cy35; o
- 15 3) una proteína híbrida insecticida que comprende partes de dos proteínas cristalinas insecticidas diferentes de *Bacillus thuringiensis*, tal como un híbrido de las proteínas de 1) anterior o un híbrido de las proteínas de 2) anterior, por ejemplo la proteína Cry1A.105, que se produce del evento del maíz MON98034 (documento WO 2007/027777); o
- 20 4) una proteína de cualquiera de los puntos 1) a 3) anteriores, en la que algunos aminoácidos, en particular de 1 a 10, han sido reemplazados por otro aminoácido, para obtener una mayor actividad insecticida frente a una especie de insectos diana y/o para ampliar el espectro de especies de insectos diana afectadas y/o debido a las modificaciones inducidas en el ADN codificador durante la clonación o la transformación, tales como la proteína Cry3Bb1 en los eventos del maíz MON863 o MON88017 o la proteína Cry3A en el evento del maíz MIR 604;
- 25 5) una proteína insecticida segregada por el *Bacillus thuringiensis* o el *Bacillus cereus*, o una porción insecticida de la misma, tal como las proteínas insecticidas vegetativas (VIP), que se enumeran en: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, por ejemplo proteínas de la clase de proteínas VIP3Aa; o
- 30 6) una proteína segregada por el *Bacillus thuringiensis* o el *Bacillus cereus* que en presencia de una segunda proteína segregada por el *Bacillus thuringiensis* o el *B. cereus* tiene actividad insecticida, tal como la toxina binaria compuesta por las proteínas VIP1A y VIP2A;
- 35 7) una proteína híbrida insecticida, que comprende partes de diferentes proteínas segregadas por el *Bacillus thuringiensis* o el *Bacillus cereus*, tales como un híbrido de la proteína de 1) anterior o en híbrido de la proteína de 2) anterior; o
- 40 8) una proteína de uno cualquiera de los puntos 1) a 3) anteriores, en la que algunos aminoácidos, en particular de 1 a 10, han sido reemplazados por otro aminoácido, para obtener una mayor actividad insecticida frente a una especie de insectos diana y/o para ampliar el espectro de especies de insectos diana afectados y/o debido a las modificaciones inducidas en el ADN codificador durante la clonación o la transformación (mientras todavía codifica una proteína insecticida), como la proteína VIP3Aa en el evento del algodón COT 102.

35 Por supuesto, las plantas transgénicas resistentes a insectos, como se usa en el presente documento, incluyen también las plantas que comprenden una combinación de genes que codifican una proteína de algunas de las clases mencionadas anteriormente 1 a 8. En una realización una planta resistente a insectos contiene más de un gen transgénico que codifica una proteína de acuerdo con cualquiera de las clases anteriores 1 a 8, para ampliar el espectro de especies de insectos diana o para retrasar el desarrollo de una resistencia de los insectos frente a las plantas, usando diversas proteínas que son insecticidas para las mismas especies de insectos diana, pero que presentan un modo de acción diferente, como la unión en diferentes sitios de unión del receptor en el insecto.

45 Las plantas o variedades de plantas (obtenidas por procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética), que se pueden tratar también de acuerdo con la invención, son tolerantes frente a factores de estrés abiótico. Dichas plantas pueden obtenerse bien mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dicha resistencia al estrés. Las plantas particularmente útiles con tolerancia al estrés incluyen:

- a. plantas que contienen un gen transgénico capaz de disminuir la expresión y/o la actividad del gen de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en las células vegetales o en las plantas.
- b. plantas que contienen un gen transgénico que potencia la tolerancia al estrés capaz de reducir la expresión y/o la actividad de genes de plantas o de células vegetales que codifican PARP;
- 50 c. plantas que contienen un gen transgénico que potencia la tolerancia al estrés que codifica una enzima funcional de

plantas de la vía de biosíntesis de recuperación de nicotinamida adenina dinucleótido, que incluye nicotinamidas, nicotinato fosforribosiltransferasa, ácido nicotínico mononucleótido adeniltransferasa, nicotinamida adenina dinucleotidosintetasa o nicotinamida fosforribosiltransferasa.

5 Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido por procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética), que también se pueden tratar de acuerdo con la invención, presentan una cantidad, calidad y/o capacidad de almacenamiento del producto cosechado alterada y/o propiedades alteradas de ingredientes específicos del producto cosechado, tales como, por ejemplo:

10 1) plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado, que está modificado en sus características físicoquímicas, en particular el contenido en amilosa o la relación amilosa/amilopectina, el grado de ramificación, la longitud media de las cadenas, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la estabilidad del gel, el tamaño de grano de almidón y/o la morfología del grano de almidón, en comparación con el almidón sintetizado en células de plantas o en plantas de tipo silvestre, de manera que este almidón modificado es más adecuado para aplicaciones especiales.

15 2) plantas transgénicas que sintetizan polímeros de hidratos de carbono distintos al almidón o polímeros de hidratos de carbono distintos al almidón con propiedades alteradas en comparación con plantas de tipo silvestre sin modificación genética. Son ejemplos plantas que producen polifruktosa, en particular de los tipos inulina y levano, plantas que producen 1,4-alfa-glucano, plantas que producen 1,4-alfa-glucano 1,6-alfa ramificado y plantas que producen alternano.

3) Plantas transgénicas que producen hialuronano.

20 Las plantas o variedades de plantas (que pueden obtenerse por procedimientos de biotecnología vegetal, tales como la ingeniería genética), que se pueden tratar también de acuerdo con la invención, son plantas, tales como plantas de algodón, con características de fibra alteradas. Dichas plantas pueden obtenerse bien mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera dichas propiedades de fibra alteradas e incluyen

- 25 a) plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma alterada de genes de celulosa sintasa,
- b) plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma alterada de los ácidos nucleicos homólogos rsw2 y rsw3;
- c) plantas, tales como plantas de algodón, con una expresión aumentada de sacarosa fosfatosintasa;
- d) plantas, tales como plantas de algodón, con una expresión aumentada de sacarosa sintasa;
- 30 e) plantas, tales como plantas de algodón, en las que está alterado el momento de estimulación plasmodésmica en la base de la célula de fibra, por ejemplo, mediante regulación a la baja de la β -1,3-glucanasa selectiva de fibras;
- f) plantas, tales como plantas de algodón, que poseen fibras con reactividad alterada, por ejemplo mediante la expresión del gen de la N-acetilglucosamina transferasa, incluido nodC, y de los genes de la quitina sintasa.

35 Las plantas o variedades de plantas (que pueden obtenerse por procedimientos de biotecnología vegetal, tales como la ingeniería genética), que se pueden tratar también de acuerdo con la invención, son plantas, tales como colza o plantas de Brassica relacionadas, con características alteradas de perfil de aceite. Dichas plantas pueden obtenerse bien mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera dichas características de aceite alteradas e incluyen

- a) plantas, tales como plantas de colza, que producen el aceite con un alto contenido en ácido oleico;
- 40 b) plantas, tales como plantas de colza, que producen el aceite con un bajo contenido en ácido linolénico;
- c) plantas, tales como plantas de colza, que producen aceite con un bajo contenido en ácidos grasos saturados.

45 Son plantas transgénicas particularmente útiles que pueden tratarse de acuerdo con la invención las plantas que comprenden uno o más genes que codifican una o más toxinas y son las plantas transgénicas disponibles con los siguientes nombres comerciales: YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo, maíz), BiteGard® (por ejemplo, maíz), BT-Xtra® (por ejemplo, maíz), StarLink® (por ejemplo, maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón), Nucotn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo, maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Ejemplos de plantas tolerantes a herbicida que pueden mencionarse son variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que están disponibles con los nombres comerciales siguientes: Roundup Ready® (tolerancia a

glifosato, por ejemplo maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia a fosfotricina, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia a imidazolinonas) y SCS® (tolerancia a sulfonilurea, por ejemplo maíz). Las plantas resistentes a herbicidas (plantas reproducidas de forma convencional para la tolerancia a herbicida) que pueden mencionarse incluyen las variedades que se venden con el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz).

5 Son plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención las plantas que contienen eventos de transformación, o combinación de eventos de transformación, y que se enumeran por ejemplo en las bases de datos de diversas agencias reguladoras nacionales o regionales (véase por ejemplo <http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>).

10 Además, en la protección de materiales, los compuestos activos o composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse para proteger materiales industriales contra el ataque y la destrucción por parte de microorganismos no deseados, tales como, por ejemplo, hongos e insectos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en combinaciones con otros compuestos activos como composiciones antiincrustantes.

15 En el presente contexto, se entiende que materiales industriales significa materiales inanimados preparados para su uso en la industria. Por ejemplo, los materiales industriales que se pretenden proteger por medio de los compuestos activos de acuerdo con la invención frente a la modificación o destrucción por parte de microbios pueden ser adhesivos, colas, papel, papel de empapelar y cartón, textiles, alfombras, cuero, madera, pinturas y artículos plásticos, lubricantes refrigeradores y otros materiales susceptibles de ser infectados o destruidos por microorganismos. Partes de plantas de producción y edificios, por ejemplo circuitos de agua de refrigeración, sistemas de refrigeración y de calefacción y unidades de ventilación y aire acondicionado, que pueden verse afectados por la proliferación de microorganismos, pueden mencionarse también dentro del ámbito de los materiales que pueden protegerse. Materiales industriales que pueden mencionarse preferentemente dentro del ámbito de la presente invención son adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera, pinturas, lubricantes refrigeradores y fluidos intercambiadores de calor, y de modo particularmente preferente, madera. Las composiciones o compuestos activos de acuerdo con la invención pueden evitar efectos negativos tales como pudrición, deterioro, decoloración, desteñido o la formación de moho. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para proteger objetos que están en contacto con agua marina o salobre, en particular cascos de barcos, tamices, redes, edificios, instalaciones de atraque y sistemas de señalización, de la formación de incrustación.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención para controlar hongos no deseados puede usarse también para proteger mercancías de almacenamiento. En el presente documento, se entiende que mercancías de almacenamiento significa sustancias naturales de origen vegetal o animal o productos procesados a partir de las mismas de origen natural, para los que se desea una protección a largo plazo. Pueden protegerse mercancías de almacenamiento de origen vegetal, tales como, por ejemplo, plantas o partes de plantas, tales como tallos, hojas, tubérculos, semillas, frutos, granos, recién cosechados o tras el procesamiento mediante (pre)secado, humedecimiento, trituración, molienda, prensado o tueste. 25 Los mercancías de almacenamiento incluyen también madera, tanto no procesada, como madera para la construcción, barreras y postes eléctricos, o en forma de productos terminados, tales como muebles. Son mercancías de almacenamiento de origen animal, por ejemplo, pellejos, cuero, pieles y pelo. Los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden evitar efectos negativos tales como pudrición, deterioro, decoloración, desteñido o la formación de moho.

40 Algunos patógenos de enfermedades fúngicas que pueden tratarse de acuerdo con la invención pueden mencionarse a modo de ejemplo, pero no como limitación:

45 enfermedades provocadas por patógenos de mildiú pulverulento, tales como, por ejemplo, especies de *Blumeria*, tales como, por ejemplo, *Blumeria graminis*; especies de *Podosphaera*, tales como, por ejemplo, *Podosphaera leucotricha*; especies de *Sphaerotheca*, tales como, por ejemplo, *Sphaerotheca fuliginea*; especies de *Uncinula*, tales como, por ejemplo, *Uncinula necator*;

50 enfermedades provocadas por patógenos de la enfermedad de la roya, tales como, por ejemplo, especies de *Gymnosporangium*, tales como, por ejemplo, *Gymnosporangium sabinae*; especies de *Hemileia*, tales como, por ejemplo, *Hemileia vastatrix*; especies de *Phakopsora*, tales como, por ejemplo, *Phakopsora pachyrhizi* y *Phakopsora meibomiae*; especies de *Puccinia*, tales como, por ejemplo, *Puccinia recondita* o *Puccinia triticina*; especies de *Uromyces*, tales como, por ejemplo, *Uromyces appendiculatus*;

enfermedades provocadas por patógenos del grupo de los oomicetos, tales como, por ejemplo, especies de *Albugo*, tales como, por ejemplo, *Albugo candida*; especies de *Bremia*, tales como, por ejemplo, *Bremia lactucae*; especies de *Peronospora*, tales como, por ejemplo, *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; especies de *Phytophthora*, tales como, por ejemplo, *Phytophthora infestans*; especies de *Plasmopara*, tales como, por ejemplo, *Plasmopara viticola*; especies de

Pseudoperonospora, tales como, por ejemplo, Pseudoperonospora humuli o Pseudoperonospora cubensis; especies de Pythium, tales como, por ejemplo, Pythium ultimum;

5 enfermedades de la mancha de la hoja y enfermedades del marchitado de la hoja provocadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, Alternaria solani; especies de Cercospora, tales como, por ejemplo, Cercospora beticola; especies de Cladosporium, tales como, por ejemplo, Cladosporium cucumerinum; especies de Cochliobolus, tales como, por ejemplo, Cochliobolus sativus (forma de conidios: Drechslera, sin: Helminthosporium) o Cochliobolus miyabeanus; especies de Colletotrichum, tales como, por ejemplo, Colletotrichum lindemuthianum; especies de Cycloconium, tales como, por ejemplo, Cycloconium oleaginum; especies de Diaporthe, tales como, por ejemplo, Diaporthe citri; especies de Elsinoe, tales como, por ejemplo, Elsinoe fawcettii; especies de Gloeosporium, tales como, por ejemplo, Gloeosporium laeticolor; especies de Glomerella, tales como, por ejemplo, Glomerella cingulata; especies de Guignardia, tales como, por ejemplo Guignardia bidwelli; especies de Leptosphaeria, tales como, por ejemplo, Leptosphaeria maculans; especies de Magnaporthe, tales como, por ejemplo, Magnaporthe grisea; especies de Mycosphaerella, tales como, por ejemplo, Mycosphaerella graminicola o M. fijiensis; especies de Phaeosphaeria, tales como, por ejemplo, Phaeosphaeria nodorum; especies de Pyrenophora, tales como, por ejemplo, Pyrenophora teres o Pyrenophora tritici repentis; especies de Ramularia, tales como, por ejemplo, Ramularia collo-cygni o Ramularia areola; especies de Rhynchosporium, tales como, por ejemplo, Rhynchosporium secalis; especies de Septoria, tales como, por ejemplo, Septoria apii o Septoria lycopersici; especies de Typhula, tales como, por ejemplo Typhula incarnata; especies de Venturia, tales como, por ejemplo Venturia inaequalis;

20 enfermedades de la raíz y el tallo, provocadas, por ejemplo, por especies de Corticium, tales como, por ejemplo, Corticium graminearum; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, Fusarium oxysporum; especies de Gaeumannomyces, tales como, por ejemplo, Gaeumannomyces graminis; especies de Plasmodiophora, tales como, por ejemplo, Plasmodiophora brassicae; especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo Rhizoctonia solani; especies de Sarocladium, tales como, por ejemplo, Sarocladium oryzae; especies de Tapesia, tales como, por ejemplo, Tapesia acuformis; especies de Thielaviopsis, tales como, por ejemplo, Thielaviopsis basicola;

25 enfermedades de la espiga y la mazorca (incluidas las mazorcas de maíz) provocadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, Alternaria spp.; especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, Aspergillus flavus; especies de Cladosporium, tales como, por ejemplo, Cladosporium cladosporioides; especies de Claviceps, tales como, por ejemplo, Claviceps purpurea; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, Fusarium culmorum; especies de Gibberella, tales como, por ejemplo, Gibberella zeae; especies de Monographella, tales como, por ejemplo, Monographella nivalis;

30 enfermedades provocadas por hongos del carbón, tales como, por ejemplo, especies de Sphacelotheca, tales como, por ejemplo, Sphacelotheca reiliana; especies de Tilletia, tales como, por ejemplo Tilletia caries; T. controversa; especies de Urocystis, tales como, por ejemplo Urocystis occulta; especies de Ustilago, tales como, por ejemplo, Ustilago nuda; U. nuda tritici;

35 podredumbre de la fruta, provocada, por ejemplo, por especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, Aspergillus flavus; especies de Botrytis, tales como, por ejemplo, Botrytis cinerea; especies de Penicillium, tales como, por ejemplo, Penicillium expansum y P. purpurogenum; especies de Sclerotinia, tales como, por ejemplo, Sclerotinia sclerotiorum;

especies de Verticillium, tales como, por ejemplo, Verticillium alboatrum;

40 enfermedades de podredumbre o marchitado transmitidas por las semillas y el suelo, y también enfermedades de la plántula, provocadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, Alternaria brassicicola; especies de Aphanomyces, tales como, por ejemplo, Aphanomyces euteiches; especies de Ascochyta, tales como, por ejemplo, Ascochyta lentis; especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, Aspergillus flavus; especies de Cladosporium, tales como, por ejemplo, Cladosporium herbarum; especies de Cochliobolus, tales como, por ejemplo, Cochliobolus sativus (forma de conidios: Drechslera, Bipolaris Sin: Helminthosporium); especies de Colletotrichum, tales como, por ejemplo, Colletotrichum coccodes; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, Fusarium culmorum; especies de Gibberella, tales como, por ejemplo, Gibberella zeae; especies de Macrophomina, tales como, por ejemplo, Macrophomina phaseolina; especies de Microdochium, tales como, por ejemplo, Microdochium nivale; especies de Monographella, tales como, por ejemplo, Monographella nivalis; especies de Penicillium, tales como, por ejemplo, Penicillium expansum; especies de Phoma, tales como, por ejemplo, Phoma lingam; especies de Phomopsis, tales como, por ejemplo, Phomopsis sojae; especies de Phytophthora, tales como, por ejemplo, Phytophthora cactorum; especies de Pyrenophora, tales como, por ejemplo, Pyrenophora graminea; especies de Pyricularia, tales como, por ejemplo, Pyricularia oryzae; especies de Pythium, tales como, por ejemplo, Pythium ultimum; especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo, Rhizoctonia solani; especies de Rhizopus, tales como, por ejemplo, Rhizopus oryzae; especies de Sclerotium, tales como, por ejemplo, Sclerotium rolfsii; especies de

- Septoria, tales como, por ejemplo, *Septoria nodorum*; especies de *Typhula*, tales como, por ejemplo, *Typhula incamata*;
- especies de *Verticillium*, tales como, por ejemplo, *Verticillium dahliae*;
- 5 enfermedades cancerosas, agallas y escoba de bruja provocadas, por ejemplo, por especies de *Nectria*, tales como, por ejemplo *Nectria galligena*;
- enfermedades de marchitado, provocadas, por ejemplo, por especies de *Monilinia*, tales como, por ejemplo *Monilinia laxa*;
- deformaciones de hojas, flores y frutos provocadas, por ejemplo, por especies de *Exobasidium*, tales como, por ejemplo, *Exobasidium vexans*; especies de *Taphrina*, tales como, por ejemplo *Taphrina deformans*;
- 10 enfermedades degenerativas de plantas leñosas provocadas, por ejemplo, por especies de *Esca*, tales como, por ejemplo *Phaemoniella clamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* y *Fomitiporia mediterranea*; especies de *Ganoderma*, tales como, por ejemplo, *Ganoderma boninense*;
- enfermedades de flores y semillas provocadas, por ejemplo, por especies de *Botrytis*, tales como, por ejemplo, *Botrytis cinerea*;
- 15 enfermedades de tubérculos de plantas provocadas, por ejemplo, por especies de *Rhizoctonia*, tales como, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; especies de *Helminthosporium*, tales como, por ejemplo, *Helminthosporium solani*;
- enfermedades provocadas por patógenos bacterianos, tales como, por ejemplo, especies de *Xanthomonas*, tales como, por ejemplo, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*; especies de *Pseudomonas*, tales como, por ejemplo, *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*; especies de *Erwinia*, tales como, por ejemplo, *Erwinia amylovora*.
- 20 Se da preferencia al control de las siguientes enfermedades de la soja:
- enfermedades fúngicas en hojas, tallos, vainas y semillas, provocadas, por ejemplo por mancha foliar por *Alternaria* (*Alternaria* sp. *atrans tenuissima*), antracnosis (*Colletotrichum gloeosporoides dematium* var. *truncatum*), mancha marrón (*Septoria glycines*), mancha foliar y tizón por *Cercospora* (*Cercospora kikuchii*), tizón foliar por *Choanephora* (*Choanephora infundibulifera trispora* (sin.)), mancha foliar por *Dactuliophora* (*Dactuliophora glycines*), mildew veloso (*Peronospora manshurica*), tizón por *Drechslera* (*Drechslera glycini*), mancha púrpura foliar (*Cercospora sojae*), mancha foliar por *Leptosphaerulina* (*Leptosphaerulina trifolii*), mancha foliar por *Phyllosticta* (*Phyllosticta sojaecola*), tizón del tallo y la vaina (*Phomopsis sojae*), mildiú pulverulento (*Microsphaera diffusa*), mancha foliar por *Pyrenochaeta* (*Pyrenochaeta glycines*), tizón aéreo, foliar y radicular por *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), roya (*Phakopsora pachyrhizi*), sarna (*Sphaceloma glycines*), tizón foliar por *Stemphylium* (*Stemphylium botryosum*), mancha anillada (*Corynespora cassiicola*).
- 25
- 30
- Enfermedades fúngicas en raíces y la base del tallo, provocadas, por ejemplo, por podredumbre radicular negra (*Calonectria crotalariae*), podredumbre carbonosa (*Macrophomina phaseolina*), tizón o marchitado por *Fusarium*, podredumbre radicular, y de las vainas y del cuello (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium orthoceras*, *Fusarium semitectum*, *Fusarium equiseti*), podredumbre radicular por *Mycoleptodiscus* (*Mycoleptodiscus terrestris*), *Neocosmopora* (*Neocosmopora vasinfecta*), tizón de la vaina y del tallo (*Diaporthe phaseolorum*), cancro del tallo (*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*), podredumbre por *Phytophthora* (*Phytophthora megasperma*), podredumbre marrón del tallo (*Phialophora gregata*), podredumbre por *Pythium* (*Pythium aphanidermatum*, *Pythium irregulare*, *Pythium debaryanum*, *Pythium myriotilum*, *Pythium ultimum*), podredumbre radicular por *Rhizoctonia*, podredumbre blanda del tallo y caída de plántulas (*Rhizoctonia solani*), podredumbre blanda del tallo por *Sclerotinia* (*Sclerotinia sclerotiorum*), tizón meridional por *Sclerotinia* (*Sclerotinia rolfsii*), podredumbre radicular por *Thielaviopsis* (*Thielaviopsis basicola*).
- 35
- 40
- Son microorganismos que pueden degradar o modificar los materiales industriales que pueden mencionarse, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y organismos de limo. Los compuestos activos de acuerdo con la invención actúan preferentemente contra hongos, en particular mohos, hongos que decoloran la madera, hongos que destruyen la madera (basidiomicetos) y contra mixomicetos y algas. Pueden mencionarse como ejemplos microorganismos de los
- 45
- géneros siguientes: *Alternaria*, tal como *Alternaria tenuis*; *Aspergillus*, tal como *Aspergillus niger*; *Chaetomium*, tal como *Chaetomium globosum*; *Coniophora*, tal como *Coniophora puetana*; *Lentinus*, tal como *Lentinus tigrinus*; *Penicillium*, tal como *Penicillium glaucum*; *Polyporus*, tal como *Polyporus versicolor*; *Aureobasidium*, tal como *Aureobasidium pullulans*; *Sclerophoma*, tal como *Sclerophoma ptyophila*; *Trichoderma*, tal como *Trichoderma viride*; *Escherichia*, tal como *Escherichia coli*; *Pseudomonas*, tal como *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus*, tal como *Staphylococcus aureus*.
- 50 Además, los compuestos activos de acuerdo con la invención tienen también una actividad antimicótica muy buena.

5 Tienen un espectro de acción actimicótico muy amplio, en particular contra dermatofitos y levaduras, moho y hongos difásicos (por ejemplo contra especies de *Candida* tales como *Candida albicans*, *Candida glabrata*) y contra *Epidermophyton floccosum*, especies de *Aspergillus* tales como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, especies de *Trichophyton* tales como *Trichophyton mentagrophytes*, especies de *Microsporon* tales como *Microsporon canis* y *audouinii*. La lista de estos hongos no limita de ningún modo el espectro micótico cubierto, sino que se presenta solo como ilustración.

En consecuencia, los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden usarse tanto en aplicaciones médicas como no médicas.

10 Cuando se usan los compuestos activos de acuerdo con la invención como fungicidas, las tasas de aplicación pueden variar dentro de un intervalo relativamente amplio, dependiendo del tipo de aplicación. La tasa de aplicación de los compuestos activos de acuerdo con la invención es

- 15 • cuando se tratan partes de plantas, por ejemplo hojas: de 0,1 a 10 000 g/ha, preferentemente de 10 a 1000 g/ha, de modo particularmente preferente de 50 a 300 g/ha (cuando la aplicación se realiza por irrigación o irrigación por goteo es incluso posible reducir la tasa de aplicación, sobre todo cuando se usa un sustrato inerte como lana mineral o perlita);
- cuando se tratan semillas: de 2 a 200 g por 100 kg de semillas, preferentemente de 3 a 150 g por 100 kg de semillas, de modo particularmente preferente de 2,5 a 25 g por 100 kg de semillas, de modo muy particularmente preferente de 2,5 a 12,5 g por 100 kg de semillas;
- cuando se trata el suelo: de 0,1 hasta 10 000 g/ha, preferentemente de 1 a 5000 g/ha.

20 Las dosis indicadas en el presente documento se proporcionan como ejemplos ilustrativos del procedimiento de acuerdo con la invención. Un experto en la técnica sabrá como adaptar las dosis de aplicación, en particular de acuerdo con la naturaleza de la planta o cultivo que se ha de tratar.

25 La combinación de acuerdo con la invención se puede usar con el fin de proteger plantas dentro de un determinado intervalo de tiempo después del tratamiento contra plagas y/o hongos y/o microorganismos fitopatógenos. El intervalo temporal, en el que se realiza la protección, abarca en general de 1 a 28 días, preferentemente de 1 a 14 días, más preferentemente de 1 a 10 días, incluso más preferentemente de 1 a 7 días después del tratamiento de las plantas con las combinaciones o hasta 200 días después del tratamiento del material de propagación de plantas.

30 Además también se pueden usar combinaciones y composiciones de acuerdo con la invención para reducir los contenidos de micotoxinas en plantas y en el material de plantas cosechado y, por lo tanto, en alimentos y en piensos para animales producidos a partir de los mismos. Especialmente, pero no exclusivamente, pueden especificarse las siguientes micotoxinas: desoxinivalenol (DON), nivalenol, 15-Ac-DON, 3-Ac-DON, toxinas T2 y HT2, fumonisinas, zearalenona, moniliformina, fusarina, diacetoxiscirpenol (DAS), beauvericina, enniatina, fusaroproliferina, fusarenol, ocratoxina, patulina, alcaloides del tizón del centeno y aflatoxinas, producidas por ejemplo por las enfermedades fúngicas siguientes: *Fusarium spec.*, tales como *Fusarium acuminatum*, *F. avenaceum*, *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. graminearum* (*Gibberella zeae*), *F. equiseti*, *F. fujikuroi*, *F. musarum*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. poae*, *F. pseudograminearum*, *F. sambucinum*, *F. scirpi*, *F. semitectum*, *F. solani*, *F. sporotrichoides*, *F. langsethiae*, *F. subglutinans*, *F. tricinctum*, *F. verticillioides* y otros pero también por *Aspergillus spec.*, *Penicillium spec.*, *Claviceps purpurea*, *Stachybotrys spec.* y otros.

40 Los principios activos de acuerdo con la invención son adecuados también en el sector veterinario con una toxicidad favorable en animales de sangre caliente para combatir protozoos parásitos que aparecen en la producción animal y la cría animal en animales de producción, cría, de zoológico, de laboratorio, de experimentación y de aficionados. A este respecto, son eficaces contra todos o algunos de los estadios del desarrollo de los patógenos. Son animales de producción o cría agrícolas, por ejemplo, mamíferos tales como ovejas, cabras, caballos, asnos, camellos, búfalos, conejos así como en particular vacas y cerdos o aves tales como pavos, patos, gansos y particularmente gallinas o dado

45 el caso también insectos tales como por ejemplo abejas. Son animales domésticos por ejemplo mamíferos tales como hámsteres, cobayas, ratas, ratones así como particularmente perros y gatos o incluso aves domésticas.

Una realización preferente es la aplicación en aves. Otra realización preferente es la aplicación en mamíferos. Gracias a la aplicación deben evitarse o reducirse las enfermedades, las muertes y caídas de producción (por ejemplo de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de modo que mediante el uso de los principios activos de acuerdo con

50 la invención es posible una producción animal más económica y sencilla. La aplicación de los principios activos de acuerdo con la invención se realiza de modo en sí conocido en el sector veterinario y en la producción animal directamente o en forma de preparaciones adecuadas por vía entérica, parenteral, dérmica, nasal. La aplicación entérica de los principios activos ocurre por ejemplo por vía oral en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, pociones, gránulos, brebajes, bolos, pienso medicado o agua potable. La

aplicación dérmica ocurre por ejemplo en forma de inmersión (remojo), pulverización (pulverizador), baño, lavado, vertido (unción dorsal continua y puntual) y empolvado. La aplicación parenteral ocurre, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantes. La aplicación puede efectuarse de forma tanto profiláctica como terapéutica. A los protozoos parásitos pertenecen:

- 5 Mastigophora (Flagellata) tales como por ejemplo Trypanosomatidae por ejemplo Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, tales como por ejemplo Trichomonadidae por ejemplo Giardia lamblia, G. canis.
- 10 Sarcomastigophora (Rhizopoda) tales como Entamoebidae por ejemplo Entamoeba histolytica, Hartmanellidae por ejemplo Acanthamoeba sp., Harmanella sp. Apicomplexa (Sporozoa) tales como Eimeridae por ejemplo Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabamensis, E. anatis, E. anserina, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandalis, E. deblickei, E. dispersa, E. elipsoidales, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoia, E. irrisidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagritidis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystisopora spec., Cryptosporidium spec., particularmente C. parvum, tales como Toxoplasmodidae por ejemplo Toxoplasma gondii, Hammondia heydornii, Neospora caninum, Besnoitia besnoitii, tales como Sarcocystidae por ejemplo Sarcocystis bovicanis, S. bovis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. neurona, S. spec., S. suihominis tales como Leucosporidae por ejemplo Leucozytozoon simondi, tales como Plasmodiidae por ejemplo Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., tales como Piroplasma por ejemplo Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., tales como Adeleina por ejemplo Hepatozoon canis, H. spec.

25 La preparación de las sustancias activas de acuerdo con la invención de fórmula [I] se deduce de los ejemplos siguientes. Sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos.

Producción de intermedios de fórmula [XIII] mediante la vía (V7):

1-(4-fluorofenil)-6-hidroxihexano-1,3-diona [XIII-1]

30 A una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 20 g, 0,5 mol) en 1 l de dietiléter seco se le añadieron a 0 °C en atmósfera de argón 2 ml de etanol seguidos de γ -butirolactona (18,8 g, 0,21 mol). Después, se añadió lentamente una solución de 4-fluorofenilacetofenona (29,0 g, 0,21 mol) en 100 ml de dietiléter a 0 °C y la suspensión resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a TA. A la suspensión de color marrón-rojiza resultante se le añadieron 20 ml de etanol seguidos de 200 ml de solución de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo.

35 Los extractos combinados se secaron y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. Después, el residuo oleoso se trituró con hexano y se obtuvo 1-(4-fluorofenil)-6-hidroxihexano-1,3-diona en forma de un sólido (28 g, 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 8,03-7,98 (m, 2H), 7,28–7,22 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,57 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,86-1,70 (m, 2H) ppm

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

1-(3,4-difluorofenil)-6-hidroxihexano-1,3-diona [XIII-2]

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 16,1 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,55 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,80 (m, 2H) ppm

1-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxihexano-1,3-diona [XIII-3]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 16,1 (s, 1H), 8,05-8,03 (dd, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,54 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H) ppm

45 1-(4-fluorofenil)-7-hidroxiheptano-1,3-diona [XIII-4]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 16,3 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 2,30

EM (IEN): 239,1 ([M+H]⁺)

Producción de intermedios de fórmula [XIV] mediante la vía (V8):

3-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propan-1-ol [XIV-1]

5 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-hidroxihexano-1,3-diona (38 g, 0,17 mol) en 150 ml de etanol se le añadió hidrato de hidrazina (17,05 g, 0,34 mol) lentamente en un período de 30 min (exotermia hasta 35 °C). La solución resultante se agitó durante 1 h a TA y después la mezcla se añadió a cloruro de amonio acuoso. La extracción con acetato de etilo y la evaporación de la fase orgánica dio como resultado el producto en bruto. El producto se purificó mediante trituración con 200 ml de n-hexano, 2 veces, y el producto se obtuvo en forma de un sólido (29 g, 77 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO-): δ = 12,56 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,47-3,32 (c, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 1,51

EM (IEN): 221,1 ([M+H]⁺)

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

3-[3-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propan-1-ol [XIV-2]

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,69-7,64 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 1,73

EM (IEN): 239,1 ([M+H]⁺)

3-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propan-1-ol [XIV-3]

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,68 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,51-3,40 (c, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 1,96

EM (IEN): 255,1 ([M+H]⁺)

4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]butan-1-ol [XIV-4]

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,56 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,44-3,41 (c, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 1,72

EM (IEN): 235,1 ([M+H]⁺)

3-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]butan-1-ol [XIV-5]

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,57 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,21 (d, 3H) ppm

logP (pH 2,7): 1,74

EM (IEN): 235,1 ([M+H]⁺)

Producción de intermedios de fórmula [VII] mediante la vía (V9):

35 **metanosulfonato de 3-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propilo [VII-1]**

40 A una solución de 3-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propan-1-ol (28,6 g, 0,13 mol) en 250 ml de diclorometano se le añadieron a 10 °C diisopropiletilamina (25,2 g, 0,195 mol, 1,5 eq) y cloruro de metanosulfonilo (17,8 g, 0,156 mol, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 30 min a 10 °C y después se dejó calentar a ta durante un período de 30 min. Se añadieron 50 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ y las fases se separaron. Después del secado del disolvente se obtuvieron 52 g del producto.

logP (pH 2,7): 2,00

EM (IEN): 299,1 ([M+H]⁺)*

*El producto en bruto consistió en una mezcla de mesilato y cloruro (relación: ~ 7:3) mediante CL-EM y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

metanosulfonato de 3-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propilo [VII-2]

logP (pH 2,7): 2,42

EM (IEN): 333,1 ([M+H]⁺)

metanosulfonato de 3-[3-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propilo [VII-3]

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,69-7,64 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 1,20 (t, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 2,17

EM (IEN): 317,1 ([M+H]⁺)

Producción de intermedios de fórmula [VI] mediante la vía (V1):

15 **2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol [VI-1]**

A una solución de metanosulfonato de 3-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]propilo (52 g, 0,122 mol) en 300 ml de N,N'-dimetilformamida se le añadió a 10 °C yoduro de sodio (1,84 g, 12,2 mmol). Después se añadió en porciones hidruro de sodio (al 60 %, 5,4 g, 0,134 mol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 10 °C y después durante 1 h a temperatura ambiente. A la suspensión de color marrón resultante se le añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron y se evaporan al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó mediante trituración con 50 ml de agua + 50 ml de n-hexano. Después de secar el sólido al vacío, se obtuvieron 22,9 g (90 %) del producto y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,81-7,78 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,59 (m, 2H), ppm

25 logP (pH 2,7): 2,39

EM (IEN): 203,1 ([M+H]⁺)

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

2-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol [VI-2]

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,68-7,60 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,57 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 2,69

EM (IEN): 221,2 ([M+H]⁺)

2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol [VI-3]

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,86-7,84 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,07 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,7): 3,07

EM (IEN): 237,1 ([M+H]⁺)

Producción de intermedios de fórmula [IV] mediante la vía (V2):

3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol [IV-1]

5 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol (44,5 g, 0,22 mol) en 600 ml de cloroformo se le añadió a 0 °C N-bromosuccinimida (117 g, 0,66 mol). La mezcla se agitó durante 17 h a TA. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El material en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en sílice (6 cm x 40 cm, eluyente: diclorometano). El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante trituración con una mezcla de MTBE-hexano y se obtuvieron 38,2 g (61 %) del producto en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,89-7,84 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H) ppm

logP (pH 7): 3,21

EM (IEN): 283,0 ([M+H]⁺)

10 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

3-bromo-2-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol [IV-2]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,78-7,71 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,5): 3,54

15 EM (IEN): 301,0 ([M+H]⁺)

3-bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol [IV-3]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,97-7,94 (dd, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,5): 4,01

20 EM (IEN): 315,0 ([M+H]⁺)

3-yodo-4-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol [IV-4]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,75-7,72 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,32 (d, 3H) ppm

logP (pH 2,5): 3,56

25 EM (IEN): 325,1 ([M+H]⁺)

2-(4-fluorofenil)-3-yodo-6-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol [IV-5]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,81-7,76 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 4,52-4,47 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,42 (d, 3H) ppm

logP (pH 2,5): 3,78

30 EM (IEN): 343,0 ([M+H]⁺)

2-(5-cloro-3-tienil)-3-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina [IV-6]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H) ppm

logP (pH 2,5): 4,49

35 EM (IEN): 364,9 ([M+H]⁺)

3-yodo-5-metil-2-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol [IV-7]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,81-7,76 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 4,39-4,35 (dd, 1H), 3,82-3,77 (dd, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,99-2,89 (dd, 1H), 2,46-2,40 (dd, 1H), 1,21 (d, 3H) ppm

logP (pH 2,5): 3,74

EM (IEN): 343,0 ([M+H]⁺)

Producción de intermedios de fórmula [III] mediante la vía (V3):

2-(4-fluorofenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol [III-1]

5 En atmósfera de argón se disolvió 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (21,0 g, 75 mmol) en 300 ml de THF seco. A -70 °C se añadió n-butil-litio (2,5 M, 33 ml, 1,1 eq) usando una jeringa y la mezcla se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15,3 g, 82 mmol, 1,1 eq) en 30 ml de THF y la mezcla se agitó durante 1 h a -70 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y la mezcla se dejó calentar y se extrajo con acetato de etilo a TA. Después de la evaporación y el secado el disolvente se evaporó. El aceite en bruto se mezcló con 100 ml de n-hexano y el n-hexano se decantó del residuo oleoso. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente ciclohexano a EE) y se obtuvieron 10,4 g de producto (49 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,89-7,85 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,27 (s, 12H) ppm

logP (pH 2,7): 3,97

15 EM (IEN): 329,2 ([M+H]⁺)

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

2-(3,4-difluorofenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol [III-2]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,90-7,82 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,29 (s, 12H) ppm

20 logP (pH 2,7): 4,30

EM (IEN): 347,1 ([M+H]⁺)

2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol [III-3]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 8,10-8,08 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,24-7,20 (t, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,29 (s, 12H) ppm

25 logP (pH 2,7): 4,73

EM (IEN): 363,1 ([M+H]⁺)

Producción de intermedios de fórmula [II] mediante la vía (V4):

4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-amina [II-1]

30 Se disolvieron 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (700 mg, 2,5 mmol) y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (727 mg, 2,27 mmol, 1,1 eq) en 10 ml de 1,4-dioxano. A esta mezcla se le añadió dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (168 mg, 0,22 mmol, 0,1 eq) y 5,4 ml de solución de carbonato de sodio (2 molar). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min y después se cerró herméticamente. Después la mezcla se calentó durante 12 min a 150 °C en el microondas (Biotage). Después de enfriarse, los componentes insolubles se retiraron por filtración sobre celite y el residuo se lavó con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente. Después de la evaporación de los disolventes se obtuvieron 530 mg (72 %) de 4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-amina en forma de un sólido incoloro.

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,84-7,82 (d, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,40-6,38 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,66-2,59 (m, 2H) ppm

40 logP (pH 2,7): 1,02

EM (IEN): 295,2 ([M+H]⁺)

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

4-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-amina [II-2]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,85-7,83 (d, 1H), 7,57-7,55 (dd, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,44-6,42 (dd, 1H), 6,36 (s, 1), 4,91 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,67-2,46 (m, 2H), ppm

logP (pH 2,7): 1,28

5 EM (IEN): 329,1 ([M+H]⁺)

4-[2-(3,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-amina [II-3]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 7,86-7,85 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,43-6,41 (dd, 1H), 6,34 (s, 1), 4,77 (s, 2H, ancho), 4,15 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), ppm

logP (pH 2,7): 1,08

10 EM (IEN): 313,1 ([M+H]⁺)

Producción de compuestos de fórmula [XI] mediante la vía (V4):**N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida [XI-1]**

Se disolvieron 140 mg (0,50 mmol) de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida y 172 mg (1,2 eq, 0,60 mmol) de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol en 3,5 ml de 1,4-dioxano. A esto se le añadieron 36 mg de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-paladio(II) (0,05 mmol, 0,1 eq) y 1,2 ml de solución de carbonato de sodio (2 M en H₂O). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min y después se ceró herméticamente. Después la mezcla se calentó durante 12 min a 120 °C en el microondas (CEM Explorer). Después de enfriarse, los componentes insolubles se retiraron por filtración y el residuo salino se lavó con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 85 mg (43 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ = 8,84 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,80-6,76 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 0,88-0,82 (m, 4H) ppm

logP (pH 2,7): 1,76

25 EM (IEN): 363,1 ([M+H]⁺)

Producción de compuestos de fórmula [I-a] mediante la vía (V6):**N-(ciclopropilcarbonyl)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida {Ejemplo N.º 14}**

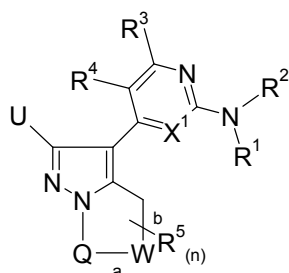
Se disolvieron 154 mg (0,5 mmol) de 4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-amina y 193 mg (1,5 mmol, 3 eq) de base de Huenig en 4 ml de tetrahidrofurano. A esto se le añadieron 156 mg de cloruro de ciclopropanocarbonylo (1,5 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 180 mg (75 %) de N-(ciclopropilcarbonyl)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,50-8,48 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 4,16 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 0,90-0,75 (m, 8H) ppm

logP (pH 2,7): 3,28

EM (IEN): 445,2 ([M+H]⁺)

40 Los compuestos de fórmula [I] enumerados en las tablas I y II siguientes también se obtuvieron mediante los procedimientos mencionados anteriormente.



(I)

Tabla 1

Tabla 1

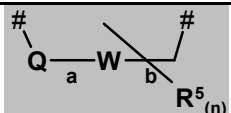
Ej.	R ¹	R ²	X ¹	R ³	R ⁴	U	W	
1	acetilo	acetilo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂
2	acetilo	acetilo	CH	H	H	fenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂
3	isobutirilo	propanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	O	CH(CH ₃)O(CH ₂) ₂
4	acetilo	acetilo	CH	H	H	tiofen-3-ilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂
5	acetilo	propanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
6	acetilo	propanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂
7	propanoílo	propanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
8	acetilo	acetilo	CH	H	H	tiofen-2-ilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂
9	propanoílo	ciclopropilcarbonilo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
10	acetilo	acetilo	CH	H	H	4-fluorofenilo	O	CH(CH ₃)O(CH ₂) ₂
11	etoxicarbonilo	ciclopropilcarbonilo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
12	ciclopropilcarbonilo	ciclopropilcarbonilo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
13	3-metilbutanoílo	3-metilbutanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	O	CH(CH ₃)O(CH ₂) ₂
14	ciclopropilcarbonilo	ciclopropilcarbonilo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂
15	metoxicarbonilo	ciclopropilcarbonilo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
16	propanoílo	propanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂
17	ciclopropilcarbonilo	propanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂
18	propanoílo	propanoílo	CH	H	H	4-fluorofenilo	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂

Tabla 2 Datos de RMN y espectroscopía de masas / logP de compuestos de tipo [I]

N.º	Nombre	RMN	LogP _A	[M+H] _A ⁺ 1	Procedimiento ²
1	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ CN): δ = 8,46-8,45 (dd, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,24-7,22 (dd, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 4,17 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 2H) ppm	2,42	393,2	A
2	N-acetil-N-{4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il}acetamida	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ CN): δ = 8,46-8,44 (dd, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,24-7,22 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 2H) ppm	2,22	375,2	A
3	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-c][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metil-N-propionilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 8,50-8,49 (d, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,67 (c, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 1,71 (d, 3H), 1,06-0,95 (m, 9H) ppm	3,83	451,2	A
4	N-acetil-N-{4-[2-(3-tienil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ CN): δ = 8,49-8,48 (d, 1H), 7,38-7,37 (dd, 1H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 2H) ppm	2,18	381,1	A
5	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 8,46-8,45 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,96 (t, 3H) ppm	2,43	393,2	A

(continuación)

N.º	Nombre	RMN	LogP _A	[M+H] _A ⁺ 1	Procedimiento 2
6	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidro-4H-pirroló[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,46-8,44 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,05-4,00 (c, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,49-2,45 (c, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 0,95 (t, 6H) ppm	2,78	407,2	A
7	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirroló[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-N-propionilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,46-8,44 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,50-2,40 (c, 4H), 0,96 (t, 6H) ppm	2,81	407,2	A
8	N-acetil-N-{4-[2-(2-tienil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD3CN): δ = 8,52-8,52 (d, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,96-6,95 (dd, 1H), 6,93-6,92 (dd, 1H), 4,14 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,90-1,80 (m, 2H) ppm	2,18	381,1	A
9	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirroló[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-N-propionilciclopropanocarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD3CN): δ = 8,42-8,40 (d, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,25-7,24 (dd, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 4,17 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,80 (m, 2H) ppm	2,87	419,1	A

(continuación)

N.º	Nombre	RMN	LogP _A	[M+H] _A ⁺ 1	Procedimiento 2
10	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-c][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,50-8,49 (d, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,29-7,28 (dd, 1H), 7,24-7,17 (m, 3H), 5,66 (c, 1H), 4,30-4,26 (dd, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 1,71 (d, 3H) ppm	2,56	409,1	A
11	(ciclopropilcarbonil){4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CD3CN): δ = 8,36-8,34 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,21-7,17 (dd, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,19-4,14 (m, 4H), 3,05 (t, 2H), 2,69-2,61 (m, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,00-0,90 (m, 4H) ppm	2,78	435,2	A
12	N-(ciclopropilcarbonil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD3CN): δ = 8,42-8,39 (d, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,25-7,22 (dd, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 4,17 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 0,95-0,90 (m, 4H), 0,85-0,80 (m, 4H) ppm	2,91	431,3	A
13	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-c][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-metil-N-(3-metilbutanoil)butanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,52-8,51 (d, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,67 (c, 1H), 4,31-4,27 (dd, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,71 (d, 3H), 0,82 (d, 12H) ppm	5,01	493,2	A

(continuación)

N.º	Nombre	RMN	LogP _A	[M+H] _A ⁺ 1	Procedimiento 2
14	N-(ciclopropilcarbonil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,50-8,48 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 4,16 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 0,90-0,75 (m, 8H) ppm	3,28	445,2	A
15	(ciclopropilcarbonil){4-[2-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}carbamato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CD3CN): δ = 8,36-8,34 (d, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,21-7,19 (dd, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,69-2,61 (m, 3H), 0,95-0,90 (m, 4H) ppm	2,54	421,1	A
16	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-b]pirazol-3-il]piridin-2-il}-N-propionilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,46-8,44 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,45 (c, 4H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 0,95 (t, 6H) ppm	3,21	421,2	A
17	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}-N-propionilciclopropanocarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,50-8,48 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 4,16 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 3H), 0,98 (t, 3H), 0,90-0,75 (m, 4H) ppm	3,22	433,1	A

(continuación)

N.º	Nombre	RMN	LogP _A	[M+H] _A ⁺ 1	Procedimiento 2
18	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il]piridin-2-il}-N-propionilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,46-8,45 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 3H), 4,17 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,50-2,45 (c, 4H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,03 (t, 6H) ppm	3,18	421,2	A
<p>¹ La masa indicada es el pico del patrón de isótopos del ión [M+H]⁺ con la intensidad más elevada; si se detectó el ion [M+H]⁺,</p> <p>² En la determinación de los valores de logP, se usaron los procedimientos que se describen a continuación.</p>					

Procedimiento A Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masa: Los valores de logP indicados se determinaron de acuerdo con la directiva de la EEC 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) en una columna de fase inversa (C18) Agilent 1100 LC system; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %), eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,09 %); gradiente lineal del 10 % de acetonitrilo al 95 % de acetonitrilo en 4,25 min, después al 95 % de acetonitrilo durante 1,25 min adicionales; temperatura del horno: 55 °C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masas se realizó con un sistema Agilent MSD.

Procedimiento B Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masa: Los valores de logP indicados se determinaron de acuerdo con la directiva EEC 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %), eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,08 %); gradiente lineal del 5 % de acetonitrilo al 95 % de acetonitrilo en 1,70 min, después al 95 % de acetonitrilo durante 1,00 min adicionales; temperatura del horno: 55 °C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masa se realizó con el detector de masa Micronass ZQ2000 de Waters.

Procedimiento C Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masa: Los valores de logP indicados se determinaron de acuerdo con la directiva EEC 79/831 anexo V.A8 mediante UPLC (cromatografía líquida de rendimiento ultraalto) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50*2,1 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,09%), eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,1 %); gradiente lineal del 10 % de A al 95 % de A en 3,25 min; temperatura del horno: 40 °C; caudal: 0,8 ml/min. La detección de masa se realizó con el detector de masa LTC Premier o SQD de Waters.

La calibración se realizó usando alcan-2-onas no ramificadas (con de 3 a 16 átomos de carbono) cuyos valores de logP son conocidos (determinación de los valores de logP basada en los tiempos de retención mediante interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas).

Los valores de lambda máximos se determinaron basándose en los espectros UV de 200 nm a 400 nm en los máximos de las señales cromatográficas.

Ejemplos de uso

Ejemplo A

Ensayo de *Sphaerotheca* (pepino) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilariilpoliglicoléter

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

Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento se inoculó a las plantas una suspensión

acuosa de esporas de *Sphaerotheca fuliginea*. Las plantas se dispusieron después en un invernadero a aproximadamente 23 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 70 %.

El ensayo se evaluó 7 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

- 5 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (94 %), 2 (96 %), 3 (95 %), 5 (100 %), 6 (95 %), 7 (98 %), 8 (95 %), 9 (100 %), 10 (95 %), 11 (95 %), 12 (100 %), 13 (93 %).

Ejemplo B

Ensayo de Alternaria (tomate) / preventivo

- 10 Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

- 15 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Alternaria solani*. Las plantas permanecieron en una cabina de incubación durante un día a aproximadamente 22 °C y una humedad atmosférica relativa del 100 % . Las plantas se dispusieron después en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa del 96 %.

- 20 El ensayo se evaluó 7 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (100 %), 2 (100 %), 3 (90 %), 4 (90 %), 5 (90 %), 6 (70 %), 7 (90 %), 8 (89 %), 10 (90 %), 11 (95 %), 12 (80 %), 13 (78 %).

Ejemplo C

- 25 **Ensayo de Leptosphaeria (trigo) / preventivo**

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

- 30 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con una preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Leptosphaeria nodorum*. Las plantas permanecieron en una cabina de incubación durante 48 horas a 22 °C y una humedad atmosférica relativa del 100 %. Las plantas se dispusieron después en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 90 %.

- 35 El ensayo se evaluó 7-9 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (95 %), 2 (95 %), 3 (90 %), 4 (95 %), 5 (95 %), 6 (95 %), 7 (90 %), 8 (89 %), 9 (95 %), 10 (90 %), 11 (95 %), 12 (95 %), 13 (89 %).

- 40 Ejemplo D

Ensayo de Pyrenophora (cebada) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

5 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Pyrenophora teres*. Las plantas permanecieron en una cabina de incubación durante 48 horas a 22 °C y una humedad atmosférica relativa del 100 %. Las plantas se dispusieron después en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 80 %.

El ensayo se evaluó 7-9 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

10 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (95 %), 2 (100 %), 3 (100 %), 4 (95 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 7 (95 %), 8 (100 %), 9 (95 %), 10 (95 %), 11 (95 %), 12 (95 %), 13 (89 %).

Ejemplo E

Ensayo de Puccinia (trigo) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

20 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento, se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia recondita*. Las plantas permanecieron en una cabina de incubación durante 48 horas a 22 °C y una humedad atmosférica relativa del 100 %. Las plantas se dispusieron después en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 80 %.

El ensayo se evaluó 7-9 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

25 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (100 %), 2 (100 %), 3 (95 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 7 (95 %), 8 (89 %), 9 (100 %), 10 (95 %), 11 (100 %), 12 (95 %).

Ejemplo F

Ensayo de Pyricularia (arroz) / preventivo

30 Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

35 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con una preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Pyricularia oryzae*. Las plantas permanecieron en una cabina de incubación durante 48 horas a 24 °C y una humedad atmosférica relativa del 100 %. Las plantas se dispusieron después en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 24 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 80 %.

El ensayo se evaluó 7 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

40 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (80 %), 2 (70 %), 3 (90 %), 4 (95 %), 5 (95 %), 6 (90 %), 7 (70 %), 8 (95 %), 9 (90 %), 11 (70 %), 12 (80 %).

Ejemplo G

Ensayo de Phytophthora (tomate) / preventivo

45 Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona
24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

5 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Una vez que se hubo secado el recubrimiento de pulverización, se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de esporas de **Phytophthora infestans**. Las plantas se dispusieron después en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y a una humedad atmosférica relativa del 100 %.

El ensayo se evaluó 3 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

10 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 100 ppm de ingrediente activo: 1 (94 %), 2 (95 %), 3 (91 %), 4 (95 %), 5 (83 %), 6 (91 %), 7 (95 %), 8 (83 %), 9 (79 %), 11 (86 %).

Ejemplo H

Ensayo de Plasmopara (vid)/ preventivo

15 Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona
24,5 partes en peso de dimetilacetamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

20 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Una vez que se hubo secado el recubrimiento de pulverización, se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de esporas de **Plasmopara viticola** y después permanecieron durante 1 día en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y humedad atmosférica relativa del 100 %. Las plantas se dispusieron posteriormente en un invernadero a aproximadamente 21 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 90 %. Después, las plantas se humedecieron y se situaron durante 1 día en una cabina de incubación.

El ensayo se evaluó 6 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

30 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 100 ppm de ingrediente activo: 1 (75 %), 5 (94 %), 6 (94 %), 7 (100 %), 9 (95 %), 11 (90 %).

Ejemplo I

Ensayo de Venturia (manzanas) / preventivo

35 Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona
24,5 partes en peso de dimetilacetamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

40 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo a la tasa de aplicación indicada. Una vez que se hubo secado el recubrimiento de pulverización, se inoculó a las plantas una suspensión acuosa de conidios del patógeno causante de la sarna del manzano (**Venturia inaequalis**) y permanecieron después durante 1 día en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa del 100 %.

Las plantas se dispusieron después en un invernadero a aproximadamente 21 °C y a una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 90 %.

45 El ensayo se evaluó 10 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 100 ppm de ingrediente activo: 2 (71 %), 3 (95 %), 4 (95 %), 5 (99 %), 6 (98 %), 7 (100 %), 9 (100 %).

Ejemplo J

5 Ensayo de *Botrytis* (judías) / preventivo

Disolvente:	24,5	partes en peso de acetona
	24,5	partes en peso de dimetilacetamida
Emulsionante:	1	parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

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

Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo. Después de que se hubo secado el recubrimiento de pulverización, se dispusieron sobre cada hoja 2 trozos pequeños de agar cubiertos con un cultivo de *Botrytis cinerea*. Las plantas inoculadas se dispusieron en una cámara oscura a aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa del 100 %.

15 2 días después de la inoculación, se evaluó el tamaño de las lesiones en las hojas. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

20 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 100 ppm de ingrediente activo: 1 (88 %), 2 (87 %), 3 (88 %), 4 (95 %), 5 (100 %), 6 (89 %), 7 (99 %), 9 (96 %), 11 (74 %).

Ejemplo K

Ensayo de *Septoria tritici* (trigo) / preventivo

Disolvente:	49	partes en peso de N,N-dimetilacetamida
Emulsionante:	1	parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

25 Para producir una preparación adecuada del compuesto activo, se mezcló una parte en peso de compuesto activo o de combinación de compuestos activos con las cantidades establecidas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua a la concentración deseada.

Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo o combinación de compuestos activos a la tasa de aplicación establecida.

30 Una vez que se hubo secado el recubrimiento de pulverización, las plantas se pulverizaron con una suspensión de esporas de *Septoria tritici*. Las plantas permanecieron durante 48 horas en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 100 % y después durante 60 horas a aproximadamente 15 °C en una cabina de incubación traslúcida a una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 100 %.

35 Las plantas se dispusieron después en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 15 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 80 %.

El ensayo se evaluó 21 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

40 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (100 %), 2 (100 %), 3 (100 %), 5 (86 %), 6 (86 %), 7 (86 %), 10 (80 %).

Ejemplo L

Ensayo de *Fusarium nivale* (var. majus) (trigo) / preventivo

Disolvente:	49	partes en peso de N,N-dimetilacetamida
Emulsionante:	1	parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

45

Para producir una preparación adecuada del compuesto activo, se mezcló una parte en peso de compuesto activo o combinación de compuestos activos con las cantidades establecidas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua a la concentración deseada.

- 5 Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo o combinación de compuestos activos a la tasa de aplicación establecida.

Después de que el recubrimiento de pulverización se hubo secado, las plantas se lesionaron ligeramente usando un chorro de arena y después se pulverizaron con una suspensión de conidios de *Fusarium nivale* (*var. majus*).

Las plantas se dispusieron después en un invernadero en una cabina de incubación traslúcida a una temperatura de aproximadamente 10 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 100 %.

- 10 El ensayo se evaluó 5 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (100 %), 2 (100 %), 3 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 7 (100 %), 8 (92 %), 10 (100 %).

- 15 Ejemplo M:

Ensayo de *Fusarium graminearum* (cebada) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

- 20 Para producir una preparación adecuada del compuesto activo, se mezcló una parte en peso de compuesto activo o combinación de compuestos activos con las cantidades establecidas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluyó con agua a la concentración deseada.

Para someter a ensayo la actividad preventiva, las plantas jóvenes se pulverizaron con la preparación de compuesto activo o combinación de compuestos activos a la tasa de aplicación establecida.

- 25 Después de que el recubrimiento de pulverización se hubo secado, las plantas se lesionaron ligeramente usando un chorro de arena y después se pulverizaron con una suspensión de conidios de *Fusarium graminearum*.

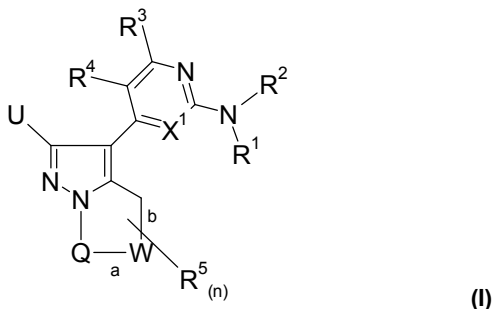
Las plantas se dispusieron después en un invernadero en una cabina de incubación traslúcida a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad atmosférica relativa de aproximadamente el 100 %.

El ensayo se evaluó 5 días después de la inoculación. Un 0 % significaba una eficacia que correspondía a la del control no tratado, mientras que una eficacia del 100 % significaba que no se observó ninguna enfermedad.

- 30 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia del 70 % o incluso superior a una concentración de 500 ppm de ingrediente activo: 1 (100 %), 2 (100 %), 3 (89 %), 5 (92 %), 6 (83 %), 7 (92 %), 8 (88 %), 10 (94 %).

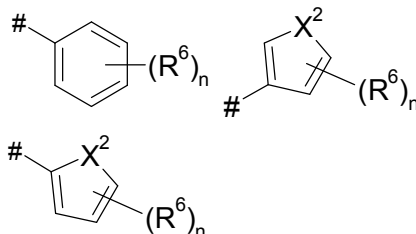
REVINDICACIONES

1. El heterociclipiri(mi)dinilpirazol de fórmula (I)



en la que

5 U representa estructuras de fórmula general



X¹ representa C-H,

X² representa S u O,

10 W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,
o representa O

a,b representan un enlace sencillo o doble

a condición de que "a" y "b" representen un enlace sencillo si W es igual a O y "a" represente un enlace sencillo si Q es igual a C=C,

15 n es 0, 1, 2, 3 o 4

Q representa C, C-C, C=C o C-C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵

20 R¹ representa C(O)OR⁷, C(OSR⁷), C(S)OR⁷, C(OR⁷), C(SR⁷), C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, C(=NR⁹)R¹⁰, C(=NR⁹)OR¹⁰, C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, SO(=NR⁹)R¹⁰, SO₂NR⁷R⁸, SO₂R⁷

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH=CH₂, -C=CH, -C≡CCH₃, -CH₂C≡CH, arilo C₆-C₁₄, heterociclilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R¹¹,

25 R² representa C(O)OR⁷, C(OSR⁷), C(S)OR⁷, C(OR⁷), C(SR⁷),

o representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₈, arilo C₆-C₁₄, heterociclilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R¹¹,

30 a condición de que R¹ no sea alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆ o amino-alquilo C₁-C₆ si R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆ o amino-alquilo C₁-C₆ y viceversa,

R³ y R⁴ representan, independientemente uno de otro H, F, Cl, Br, I, ciano,

o representan metilo, etilo, ciclopropilo, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C≡CH, fenilo, metoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R¹¹

35 R⁵ representa como sustituyente para C: H, ciano, halógeno, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH=CH₂, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH₂C≡CH, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, -O-CH₂C≡CH, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano

o representa $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$,
y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo,
n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, cada uno de
los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en
OH, F, Cl, ciano,

o representa $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,
 R^6 representa H, Cl, F, ciano

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi,
n-butoxi, terc-butoxi, metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, tercbutiltio, n-butiltio, sec-butiltio, iso-butiltio, cada uno de
los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en
 R^{11}

R^7 y R^8 representan H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)OR^{12}$, OR^{12} o $C(O)NR^{12}R^{13}$

o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo,
ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, naftalenilo,
benzilo, fenetilo, fenoximetilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tietanilo, oxetanilo, pirazolilo,
imidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indanilo, cada uno de los cuales
está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en F, Cl, Br,
OH, =O, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo o
metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metilsulfanilo, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, acetilo,
metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, $O-C(O)R^9$,

R^9 y R^{10} representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo,
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, bencilo, fenetilo,
cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que
consiste en F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano

o representan H,

R^{11} representa OH, =O, F, Cl, Br, I, ciano, $NH-C(O)R^9$, NR^9R^{10} , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9 , $OC(O)R^9$

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, metoxi, etoxi,
tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo,
3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-
oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 2-pirrolin-
2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-
4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-
isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-
isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo,
tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo,
oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo,
pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-
ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales está
opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH,
carbonilo, ciano, metilo, etilo, metoxi,

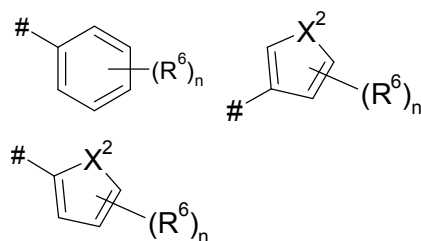
R^{12} y R^{13} representan H

o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, cada uno de los cuales está
opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH,
carbonilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentil or metoxi, etoxi,
npropoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi,

y también sales agroquímicamente activas del mismo.

2. El heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1,
en el que

U representa estructuras de fórmula general



X¹ representa C-H,

X² representa S u O,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,

o representa O,

a,b representan un enlace sencillo o doble

a condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O y "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C,

n es 0,1, 2, 3 o 4,

Q representa C, C-C o C=C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,

R¹ y R² representan independientemente uno de otro formamido, formilo, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-

metilbutanoilo, 3-metilbutanoilo, 3,3-dimetilbutanoilo, metoxiacetilo, (2-metoxietoxi)acetilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, cianoacetilo, lactoilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, (metilsulfanil)acetilo, 2-(4-clorofenoxi)propanoilo, fenilacetilo, 2-

fenilpropanoilo, 2-(4-fluorofenil)propanoilo, 2-fluorofenil)propanoilo, 3-fenilpropanoilo, 3-(4-clorofenil)propanoilo, 2-(4-

fluorofenil)propanoilo, 2-(2-fluorofenil)propanoilo, ciclopentilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (1-

metilciclopropil)carbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, (1-clorociclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, 2,3-dihidro-1H-

inden-2-ilcarbonilo, (2-fenilciclopropil)carbonilo, metacrililo, 3-metilbut-2-enoilo, 4-metilpent-3-enoilo, benzoilo, 4-

fluorobenzoilo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, tetrahidrofuran-3-ilcarbonilo, tetrahydro-

2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-

butoxicarbonilo, 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, trifluoroacetilo, difluoroacetilo, 1,3-ditiolan-2-

ilcarbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoilo, 2-fluoropropanoilo, 2-fluoro-2-metilpropanoilo, 2-fluoropropanoilo, 5-

oxohexanoilo, (4-oxociclohexil)carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-

butoxicarbonilo, R³ representa H, F, Cl, metilo,

R⁴ representa H, F, Cl, metilo, R⁵ representa como sustituyente para C: H, ciano, F, OH, =O metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, secbutilo, terc-butilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano

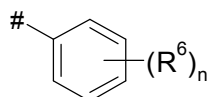
y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano

o represent Acetilo, Propionilo, Isobutirilo, Metoxicarbonilo, Etoxicarbonilo, Metilcarbamoilo, Dimetilcarbamoilo, Dietilcarbamoilo, Metilsulfonilo, Etilsulfonilo, R⁶ representa H, Cl, F, Metilo, Etilo, Ciano, difluorometilo, trifluorometilo

y también sales agroquímicamente activas del mismo.

3. El heterocicli(m)pirazol de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que

U representa estructuras de fórmula general



X¹ representa C-H,

W representa C que está opcionalmente sustituido con sustituyentes iguales o distintos del grupo que consiste en R⁵,

a y b representan un enlace sencillo,

n es 0,1 o 2,

Q representa C o C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes iguales o

distintos del grupo que consiste en R⁵,

R¹ y R² representan, independientemente uno de otro, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, lactoílo, fenilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, benzoílo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahydrofuran-3-ilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropanoílo, tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonilo, 3-fenilpropanoílo, 2-fenilpropanoílo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo,

5

R³ representa H,

R⁴ representa H, F,

R⁵ representa H, Ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, haloalquilo, cianoalquilo,

10

R⁶ representa H, F

y también sales agroquímicamente activas del mismo.

4. Una composición para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales y productores de micotoxinas en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas, **caracterizada porque** comprende al menos un heterociclipiri(mi)dinilpirazol de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, añadido a expansores y/o tensioactivos.

15

5. El uso de heterociclipiri(mi)dinilpirazol de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para controlar microorganismos no deseados en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas.

6. Un procedimiento para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales y productores de micotoxinas en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas, **caracterizado porque** los heterociclipiri(mi)dinilpirazoles de fórmula (I) como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 se aplican a los microorganismos y/o a su hábitat.

20

7. Un procedimiento de preparación de composiciones para controlar microorganismos no deseados, **caracterizado porque** los heterociclipiri(mi)dinilpirazoles de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 se mezclan con expansores y/o tensioactivos.

8. Uso de heterociclipiri(mi)dinilpirazol de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de plantas transgénicas.