

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 573**

51 Int. Cl.:

A01P 3/00 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)
C07D 261/00 (2006.01)
C07D 277/00 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2008 PCT/US2008/080850**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2009 WO09055514**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2008 E 08842127 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2187748**

54 Título: **Compuestos y mezclas fungicidas**

30 Prioridad:

23.10.2007 US 2 P
25.01.2008 US 62400 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2017

73 Titular/es:

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, P.O. Box
2915
Wilmington, DE 19805, US

72 Inventor/es:

GREGORY, VANN y
PASTERIS, ROBERT, JAMES

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 642 573 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y mezclas fungicidas

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a mezclas fungicidas de un cierto derivado de carboxamida, sus *N*-óxidos y sales, y a composiciones que comprenden tales mezclas y procedimientos para usar tales mezclas como fungicidas.

Antecedentes de la invención

10 El control de las enfermedades de plantas causadas por patógenos fúngicos de las plantas es extremadamente importante para lograr una alta eficiencia de los cultivos. El daño de las enfermedades de las plantas a los cultivos ornamentales, hortalizas, de campo, de cereales y frutales pueden causar una reducción significativa de la productividad y así dan como resultado un aumento de los costos para el consumidor. Además de ser a menudo muy destructivas, las enfermedades de las plantas pueden ser difíciles de controlar y pueden desarrollar resistencia a los fungicidas comerciales. Las combinaciones de fungicidas se usan a menudo para facilitar el control de la enfermedad, ampliar el espectro de control y retrasar el desarrollo de la resistencia. Además, ciertas combinaciones raras de fungicidas demuestran un efecto mayor que el aditivo (es decir, sinérgico) para proporcionar niveles comercialmente importantes de control de la enfermedad de las plantas. Las ventajas de combinaciones fungicidas particulares son reconocidas en la técnica que varían, dependiendo de factores tales como las particulares especies de plantas y enfermedad de la planta a tratar, y si las plantas se tratan antes o después de la infección con el patógeno fúngico de la planta. Por consiguiente, se necesitan nuevas combinaciones ventajosas para proporcionar una variedad de opciones para satisfacer mejor las necesidades particulares de control de la enfermedad de la planta. En la actualidad se han descubierto combinaciones notablemente ventajosas. El documento WO 2007/014290 describe carboxamidas fungicidas. El documento WO 01/34150 describe derivados de piperidilindiarilpirol sustituidos con aminas alifáticas como agentes antiprotozoarios. El documento WO 2008/091580 describe amidas fungicidas. El documento WO 2008/013622 describe amidas azocíclicas fungicidas. El documento WO 2008/013925 (técnica anterior según el Artículo 54(3) EPC) describe amidas azocíclicas fungicidas. El documento WO 2008/091594 describe mezclas fungicidas. El documento WO 2009/094407 (técnica anterior según el Artículo 54 (3) EPC) describe amidas fungicidas.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a una combinación fungicida (p. ej., una composición) que comprende

30 (a) al menos un compuesto seleccionado de 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona, su enantiómero o una de sus mezclas, *N*-óxidos y sus sales; y

35 (b) al menos un compuesto fungicida adicional seleccionado entre amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, boscalida, clorotalonilo, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanilo, ciproconazol, ditianona, difenoconazol, dimetomorfo, etaboxam, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fluazinam, fluopicolide, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, iprovalicarb, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamida, metalaxil, metalaxil-M, metconazol, metiram, pentiopirad, ácido fosforoso y sales, picoxistrobina, propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, piraclostrobina, quinoxifeno, tebuconazol, triadimenol, trifloxistrobina, valifenalato y zoxamida.

40 Esta invención se refiere también a un procedimiento para controlar enfermedades de plantas causadas por patógenos fúngicos de plantas al aplicar a la planta o parte de la misma, o a la semilla de planta, una cantidad eficaz como fungicida de la composición antes mencionada.

Detalles de la invención

45 Como se usa en el presente documento, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene" o "que contiene" o cualquier otra variación de los mismos, pretenden abarcar una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, proceso, procedimiento, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente a sólo esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no expresamente enumerados o inherentes a tal composición, proceso, procedimiento, artículo o aparato. Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, "o" se refiere a una "o" inclusiva y no a una "o" exclusiva. Por ejemplo, una condición A o B es satisfecha por una cualquiera de las siguientes: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente), y tanto A como B son verdaderos (o están presentes).

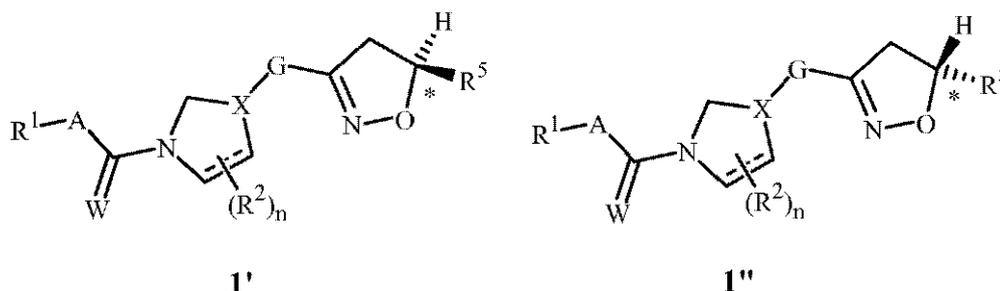
55 También, los artículos indefinidos "un" y "uno/una" que preceden a un elemento o componente de la invención no pretenden ser restrictivos con respecto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, "un" o "uno/una" deben interpretarse que incluyen uno o al menos uno, y la forma de la palabra en singular del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número esté, obviamente, destinado a ser singular.

Como se hace referencia en la presente descripción y en las reivindicaciones, "planta" incluye miembros del Reino de las Plantas, particularmente plantas de semilla (Spermatopsida), en todas las etapas de la vida, que incluyen plantas jóvenes (p. ej., semillas en germinación que se convierten en plántulas) y etapas maduras reproductoras (p. ej., plantas que producen flores y semillas). Partes de plantas incluyen miembros geotrópicos que crecen normalmente debajo de la superficie del medio de cultivo (p. ej., la tierra), tales como raíces, tubérculos, bulbos y cormos, y también miembros que crecen por encima del medio de crecimiento, tales como el follaje (que incluye tallos y hojas), flores, frutos y semillas.

Tal como se hace referencia en el presente documento, el término "plántula", utilizado solo o en una combinación de palabras, significa una planta joven que se desarrolla a partir del embrión de una semilla o brote de una unidad de propagación vegetativa tal como tubérculo, corno o rizoma.

La designación de sustituyentes en la presente descripción utiliza una terminología reconocida que proporciona concisión en transmisión precisa a los expertos en la técnica de la estructura química. En aras de la concisión, se pueden omitir los descriptores de lugar; "pirazol-1-ilo" significa "1*H*-pirazol-1-ilo" según el sistema Chemical Abstracts de nomenclatura. El orden de enumerar los sustituyentes puede ser diferente del sistema Chemical Abstracts si la diferencia no afecta al significado.

El compuesto 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (compuesto (a)) puede existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica comprenderá que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos si está enriquecido con respecto al otro o a los otros estereoisómeros o si se separa del otro o de los otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto en la técnica sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. El compuesto (a) puede estar presente como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa. Por ejemplo, cuando J es isoxazolilo unido en la posición 3 al resto del compuesto y el isoxazolilo tiene un sustituyente R⁵ distinto de H en la posición 5, entonces el compuesto posee un centro quiral en el átomo de carbono al que R⁵ está unido. Los dos enantiómeros se representan como Fórmula 1' y Fórmula 1'' con el centro quiral identificado con un asterisco (*).



El compuesto (a) puede comprender mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros de las Fórmulas 1' y 1''. Además, el compuesto (a) puede incluir compuestos que están enriquecidos en un enantiómero en comparación con la mezcla racémica. También se incluyen los enantiómeros fundamentalmente puros de compuestos de Fórmula 1, por ejemplo, Fórmula 1' y Fórmula 1''.

Si está enriquecido enantioméricamente, un enantiómero está presente en mayor cantidad que el otro, y el grado de enriquecimiento puede definirse por una expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como $(2x-1) \cdot 100\%$, donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (p. ej., un ee del 20% corresponde a una relación 60:40 de enantiómeros).

Preferiblemente, las composiciones de esta invención tienen al menos un exceso enantiomérico del 50%; más preferiblemente al menos un exceso enantiomérico del 75%; aún más preferiblemente al menos un exceso enantiomérico del 90%; y lo más preferiblemente al menos un exceso enantiomérico del 94% del isómero más activo. De particular importancia son las realizaciones enantioméricamente puras del isómero más activo.

El compuesto (a) puede existir como uno o más isómeros conformacionales debido a la rotación restringida alrededor del enlace amida (p. ej., C(W)-N). El compuesto (a) comprende mezclas de isómeros conformacionales. Además, el compuesto (a) incluye compuestos que están enriquecidos en un conformero con relación a los otros.

Algunos de los anillos y sistemas de anillos insaturados representados en el presente documento pueden tener una disposición de enlaces simples y dobles entre miembros de anillo distintos de los representados. Tales disposiciones diferentes de enlaces para una disposición particular de átomos del anillo corresponden a diferentes tautómeros. Para estos anillos y sistemas de anillos insaturados, el tautómero particular representado debe considerarse representativo de todos los tautómeros posibles para la disposición de los átomos del anillo mostrados. Las tablas que enumeran compuestos particulares que incorporan el anillo y los sistemas de anillos representados en el

presente documento pueden implicar un tautómero diferente del tautómero representado en el presente documento.

El compuesto 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona existe normalmente en más de una forma, y por ello las reivindicaciones incluyen todas las formas cristalinas y no cristalinas. Las formas no cristalinas incluyen realizaciones que son sólidas tales como ceras y gomas así como realizaciones que son líquidas tales como soluciones y fundidos. Las formas cristalinas incluyen realizaciones que representan esencialmente un único tipo de cristal y realizaciones que representan una mezcla de polimorfos (es decir, diferentes tipos cristalinos). El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede cristalizar en diferentes formas cristalinas, teniendo estas formas diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Aunque los polimorfos pueden tener la misma composición química, pueden también diferir en composición debido a la presencia o ausencia de agua co-cristalizada u otras moléculas, que pueden estar ligadas débil o fuertemente en el retículo. Los polimorfos pueden diferir en las propiedades químicas, físicas y biológicas de este tipo como forma cristalina, densidad, dureza, color, estabilidad química, temperatura de fusión, higroscopicidad, suspensibilidad, velocidad de disolución y disponibilidad biológica. Un experto en la técnica comprenderá que un polimorfo del compuesto (a) puede presentar efectos beneficiosos (p. ej., idoneidad para la preparación de formulaciones útiles y rendimiento biológico mejorado) con relación a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos del mismo compuesto. La preparación y aislamiento de un polimorfo particular de un compuesto se puede conseguir por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, por ejemplo, cristalización utilizando disolventes y temperaturas seleccionadas.

El compuesto 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona incluye derivados de *N*-óxido. Un experto en la técnica comprenderá que no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar *N*-óxidos puesto que el nitrógeno requiere un par solitario de electrones disponibles para la oxidación a óxido; un experto en la técnica reconocerá aquellos heterociclos que contienen nitrógeno que pueden formar *N*-óxidos. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar *N*-óxidos. Los procedimientos sintéticos para la preparación de *N*-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son muy bien conocidos por un experto en la técnica que incluye la oxidación de heterociclos y de las aminas terciarias con peroxiacidos tales como ácido peracético y *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de *ter*-butilo, perborato de sodio y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos procedimientos para la preparación de *N*-óxidos se han descrito y revisado ampliamente en la bibliografía, véase por ejemplo: T. L. Gilchrist en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pág. 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pág. 18-20, A. J. Boulton y A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett y B. R. T. Keene in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pág. 149-161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pág. 285-291, A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds., Academic Press; y G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pág. 390-392, A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

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

El componente (b) se puede seleccionar del grupo que consiste en

amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, boscalida, clorotalonilo, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanil, ciproconazol, ditianona, difenoconazol, dimetomorfo, etaboxam, epoxiconazol, famoxadona, fenamldona, fluazinam, fluopicolide, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, iprovalicarb, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamida, metalaxil, metalaxil-M, metconazol, metiram, pentiopirad, ácido fosforoso y sales, picoxistrobina, propamoacarb, propiconazol, propineb, proquinazid, piraclostrobina, quinoxifeno, tebuconazol, triadimenol, trifloxistrobina, valifenalato y zoxamida.

El componente (b) puede comprender al menos un fungicida de cada uno de dos grupos diferentes seleccionados de (b1) a (b46).

Los "fungicidas (b3) inhibidores de la desmetilación (DMI)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 3) inhiben la C14-desmetilasa que desempeña un papel en la producción de esteroides. Los esteroides, como el ergosterol, son necesarios para la estructura y función de la membrana, haciéndolos esenciales

para el desarrollo de paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anormal y eventualmente la muerte de hongos sensibles. Los fungicidas DMI se dividen entre varias clases químicas: azoles (que incluyen triazoles e imidazoles), pirimidinas, piperazinas y piridinas. Los triazoles incluyen azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (que incluyen diniconazol-M), epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazole, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, protioconazol, quinconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol y uniconazol. Los imidazoles incluyen clotrimazol, econazol, imazalil, isoconazol, miconazol, oxpoconazol, procloraz, pefurazoato y triflumizol. Las pirimidinas incluyen fenarimol, nuarimol y triarimol. Las piperazinas incluyen triforina. Las piridinas incluyen butiobato y pirifenox. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que todos los fungicidas mencionados anteriormente son fungicidas DMI como se describe por K. H. Kuck et al., en *Modern Selective Fungicides-Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nueva York, 1995, 205-258.

Los "fungicidas de fenilamida (b4)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC) código 4) son inhibidores específicos de la ARN polimerasa en hongos Oomicetos. Los hongos sensibles expuestos a estos fungicidas muestran una capacidad reducida para incorporar uridina en ARNr. El crecimiento y desarrollo en hongos sensibles es impedido por exposición a esta clase de fungicida. Los fungicidas de fenilamida incluyen fungicidas de acilalanina, oxazolidinona y butirolactona. Las acilalaninas incluyen benalaxil, benalaxil-M, furalaxil, metalaxil y metalaxil-M/mefenoxam. Las oxazolidinonas incluyen oxadixil. Las butirolactonas incluyen ofurace.

"Fungicidas (b7) de carboxamida" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 7) inhiben la respiración fúngica del Complejo II (succinato deshidrogenasa) interrumpiendo una enzima clave en el Ciclo de Krebs (ciclo del TCA) denominada succinato deshidrogenasa. La inhibición de la respiración evita que el hongo produzca ATP, inhibiendo así el crecimiento y la reproducción. Los fungicidas de carboxamida incluyen benzamida, furancarboxamida, oxatiincarboxamida, tiazolcarboxamida, pirazolcarboxamida y piridincarboxamida. Las Benzamidas incluyen benodanil, flutolanil y mepronil. Las furancarboxamidas incluyen fenfuram. La oxatincarboxamida incluye carboxina y oxicarboxina. Las tiazolcarboxamidas incluyen tifluzamida. Las pirazolcarboxamidas incluyen furametpyr, pentiopirad, bixafen, *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-biciclo-propil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida y *N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Publicación de Patente PCT WO 2003/010149). La piridincarboxamida incluye boscalida.

Los "fungicidas inhibidores externos de quinona (QoI) (b11)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 11) inhiben la respiración mitocondrial del Complejo III en hongos al afectar la ubiquinol-oxidasa. La oxidación del ubiquinol se bloquea en el sitio "externo a la quinona" (Qo) del complejo citocromo *bc*₁, que se encuentra en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el normal crecimiento y desarrollo de los hongos. Los fungicidas inhibidores externos de la quinona (también conocidos como fungicidas de la estrobilurina) incluyen fungicidas de metoxiacrilato, metoxicarbamato, oximinoacetato, oximinoacetamida, oxazolindionona, dihidrodioxazina, imidazolinona y de bencilcarbamato. Los metoxiacrilatos incluyen azoxistrobina, enestroburina (SYP-Z071) y picoxistrobina. Los metoxicarbamatos incluyen piraclostrobina. Los oximinoacetatos incluyen kresoxim-metilo y trifloxistrobina. Las oximinoacetamidas incluyen dimoxistrobina, metominostrobrina, orisastrobina y α -(metoxiimino)-*N*-metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]-etoxi]imino]metil]bencenoacetamida. Las oxazolindiononas incluyen famoxadona. Las dihidrodioxazinas incluyen fluoxastrobina. Las imidazolinonas incluyen fenamidona. Los bencilcarbamatos incluyen piribencarb.

Los "fungicidas de quinolina (b13)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 13) Se proponen para inhibir la transducción de señales afectando a las proteínas G en la señalización celular temprana. Se ha demostrado que interfieren con la germinación y/o la formación de apresorio en hongos que causan enfermedades de mildiú en polvo. El quinoxifeno es un ejemplo de esta clase de fungicida.

Los "fungicidas inhibidores internos de quinona (QiI) (b21)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC) código 21) inhiben la respiración mitocondrial del Complejo III en hongos al afectar la ubiquinol reductasa. La reducción del ubiquinol es bloqueada en el sitio "interno de la quinona" (Qi) del complejo citocromo *bc*₁, que se encuentra en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el normal crecimiento y desarrollo de los hongos. Los fungicidas inhibidores interiores de la quinona incluyen los fungicidas cianoimidazol y sulfamoiltriazol. Los cianoimidazoles incluyen ciazofamida. Los sulfamoiltriazoles incluyen amilsulbrom.

Los "fungicidas de benzamida (b22)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 22) inhiben la mitosis al enlazar con la β -tubulina y alteran el conjunto de microtúbulos. La inhibición del conjunto de microtúbulos puede alterar la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los ejemplos incluyen zoxamida.

Los "fungicidas de cianoacetamidaoxima (b27)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 27) incluyen cimoxanilo.

Los "fungicidas de carbamato (b28)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 28) se consideran inhibidores con sitios múltiples del crecimiento de los hongos. Son propuestos para interferir con la

síntesis de ácidos grasos en las membranas celulares, que luego alteran la permeabilidad de la membrana celular. El propamocarb, el yodocarb y el protiocarb son ejemplos de esta clase de fungicidas.

5 Los "fungicidas de desvinculación de la fosforilación oxidativa (b29)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 29) inhiben la respiración fúngica desacoplando la fosforilación oxidativa. La inhibición de la respiración evita el normal crecimiento y desarrollo de los hongos. Esta clase incluye 2,6-dinitroanilinas tales como fluazinam, pirimidonahidrazonas tales como ferimzona y crotonatos de dinitrofenilo tales como dinocap, meptildinocap y binapacril.

Los "fungicidas de fosfonato (b33)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 33) incluyen ácido fosfórico y sus diversas sales, incluida la fosetil-aluminio.

10 Los "fungicidas de amida de ácido carboxílico (CAA) (b40)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 40) se proponen para inhibir la biosíntesis de fosfolípidos y la deposición de paredes celulares. La inhibición de estos procesos impide el crecimiento y conduce a la muerte del hongo diana. Los fungicidas de amida de ácido carboxílico incluyen amida de ácido cinámico, carbamato de valinamida y fungicidas de amida de ácido mandélico. Las amidas del ácido cinámico incluyen dimetomorfo y flumorfo. Los carbamatos de valinamida incluyen
15 bentiavalicarb, isopropilo de bentiavalicarb, iprovalicarb y valifenalato. Las amidas de ácido mandélico incluyen mandipropamida, N -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]-etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-butanamida y N -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]-butanamida.

20 Los "fungicidas de benzamida (b43)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código 43) inhiben el crecimiento de hongos por deslocalización de proteínas similares a las espectrininas. Los ejemplos incluyen fungicidas de acilpicolida tales como fluopicolide y fluopiram.

Los "fungicidas de contacto con sitios múltiples (b45)" inhiben el crecimiento de hongos a través de múltiples sitios de acción y tienen actividad de contacto/preventiva. Esta clase de fungicidas incluye: "fungicidas de cobre (b45.1)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código M1), los "fungicidas de azufre (b45.2)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código M2), los "fungicidas de ditiocarbamato (b45.3)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código M3), los "fungicidas de ftalimida (b45.4)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC) código M4), los "fungicidas de cloronitrilo (b45.5)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código M5), los "fungicidas de sulfamida (b45.6)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código M6), los "fungicidas de guanidina (b45.7)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código M7), los "fungicidas de triazinas (b45.8)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código M8) y los "fungicidas de quinonas (b45.9)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC) código M9). Los "fungicidas de cobre" son compuestos inorgánicos que contienen cobre, normalmente en el estado de oxidación de cobre(II); los ejemplos incluyen oxiclورو de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, que incluye composiciones tales como el caldo bordelés (sulfato de cobre tribásico). Los "fungicidas de azufre" son productos químicos inorgánicos que contienen anillos o cadenas de átomos de azufre; los ejemplos incluyen azufre elemental. Los "fungicidas de ditiocarbamato" contienen un resto molecular de ditiocarbamato; los ejemplos incluyen mancozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, tiram, zineb y ziram. Los "fungicidas de ftalimida" contienen un resto molecular de ftalimida; los ejemplos incluyen folpet, captán y captafol. Los "fungicidas de cloronitrilo" contienen un anillo aromático sustituido con cloro y ciano; los ejemplos incluyen clorotalonilo. Los "fungicidas de sulfamida" incluyen diclofluánida y tolilfluánida. Los "fungicidas de guanidina" incluyen dodina, guazatina e iminocadina. Los "fungicidas de triazinas" incluyen anilazina. Los "fungicidas de quinona" incluyen ditianona.

Se considera que ciertos fungicidas tienen un modo de acción desconocido. Estos incluyen: "fungicida de tiazolcarboxamida (b46.1)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código U5), "fungicida de fenilacetamida (b46.2)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código U6), "fungicida de quinazolinona (b46.3)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código U7), y "fungicida de benzofenona (b46.4)" (Comité de Acción de Resistencia a los Fungicidas (FRAC), código U8). Las tiazolcarboxamidas incluyen etaboxam. Las fenil-acetamidas incluyen ciflufenamida y N -[[[ciclopropilmetoxi]amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]encenoacetamida. Las quinazolinonas incluyen proquinazid, 6-bromo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona, 6,8-diyodo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona, 6-cloro-2-propoxi-3-propiltieno[2,3- d]-pirimidin-4(3H)-ona, 2,3-dibutil-6-clorotieno[2,3- d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-bromo-2-propoxi-3-propiltieno[2,3- d]-pirimidin-4(3H)-ona, 7-bromo-2-propoxi-3-propiltieno[3,2- d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-bromo-2-propoxi-propilpirido[2,3- d]-pirimidin-4(3H)-ona, 6,7-dibromo-2-propoxi-3-propiltieno[3,2- d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-(ciclopropilmetil)-6-yodo-2-(propiltio)-pirido[2,3- d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-butoxi-6-yodo-3-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 2-etoxi-6-yodo-3-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 6-yodo-2-propoxi-3-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 2-(2-butililoxi)-6-yodo-3-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 6-yodo-2-(1-metilbutoxi)-3-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 2-(3-butililoxi)-6-yodo-3-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 3-butil-6-yodo-2-(1-metiletoxi)-4H-1-benzopiran-4-ona, y 6-yodo-3-propil-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diona 2-(*O*-metil-oxima). Las benzofenonas incluyen metrafenona. El grupo (b46) también incluye 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4] triazolol[1,5-*a*]pirimidina (BAS600), 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]pirimidina (SYP-Z048), N -[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato de 4-fluorofenilo (XR-539), N -[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-*N*-etil-*N*-metilmetanimidamida, 2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-tio]-2-[3-(2-metoxifenil)-2-

tiazolidiniliden]acetonitrilo (OK-5203) y *N*-(4-cloro-2-nitrofenil)-*N*-etil-4-metilbencen-sulfonamida (TF-991).

En consecuencia, la presente invención comprende composiciones de uno o más compuestos seleccionados entre 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona, *N*-óxidos y sales de los mismos, con uno o más compuestos o sales de los mismos seleccionados de (b) como se describe en el

Sumario de la invención.

Las realizaciones de esta invención se pueden combinar de cualquier manera.

Realización A12. La composición en donde el componente (a) es 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona y su enantiómero (Compuesto 214).

Realización B3. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado entre los fungicidas (b3) inhibidores de la desmetilación, epoxiconazol, triadimenol, ciproconazol, difenconazol, flusilazol, metconazol, propiconazol y tebuconazol.

Realización B4. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado entre los fungicidas de la fenilamida (b4), mefenoxam y metalaxil.

Realización B7. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado entre los fungicidas de la carboxamida (b7), boscalida y pentiopirad.

Realización B11. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado de los fungicidas inhibidores externos de la quinona (b11), azoxistrobina, piraclostrobina, kresoxim-metilo, trifloxistrobina, picoxistrobina, famoxadona y fenamidona.

Realización B13. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto que es el fungicida de la quinolina (b13), quinoxifeno.

Realización B21. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado de los fungicidas inhibidores externos de la quinona (b21), ciazofamida y amisulbrom.

Realización B22. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye el fungicida de benzamida (b22), zoxamida.

Realización B27. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye el fungicida de la cianoacetilamidaoxima (b27), cimoxanilo.

Realización B28. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye el fungicida de carbamato (b28), propamocarb.

Realización B29. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye el fungicida de desvinculación de la fosforilación oxidativa (b29), fluazinam.

Realización B33. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado entre los fungicidas de fosfonato (b33), ácido fosforoso y sus diversas sales, que incluye fosetil-aluminio.

Realización B40. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado entre los fungicidas amidas de ácido carboxílico (b40), dimetomorfo, bentiavalicarb, iprovalicarb, valifenalato y mandipropamida.

Realización B43. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye el fungicida de la benzamida (b43), fluopicolide.

Realización B45. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado entre los fungicidas de contacto con múltiples sitios (b45), oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, hidróxido de cobre, mancozeb, metiram, propineb, folpet y clorotalonilo.

Realización B46. La composición descrita en el Sumario de la Invención (que incluye la composición de la Realización A12) en donde el componente (b) incluye al menos un compuesto seleccionado entre los fungicidas (b46) distintos de los fungicidas del componente (a) y los componentes (b1) a (B45), etaboxam y proquinazid.

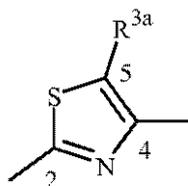
5 Es de importancia la composición de una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, que incluye A12 y B1 a B46.

También son realizaciones notables las composiciones fungicidas de la presente invención que comprenden una cantidad eficaz como fungicida de una composición de las Realizaciones A12, y B1 a B46 y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Las realizaciones de la invención incluyen además procedimientos para controlar enfermedades de las plantas causadas por patógenos fúngicos de las plantas que comprenden aplicar a la planta o a parte de la misma, o a la semilla de las plantas o a la plántula una cantidad eficaz como fungicida de una composición de las Realizaciones A12, y B1 a B46 (p. ej., como una composición descrita en el presente documento). Los procedimientos de uso preferidos incluyen aquellos que implican las composiciones preferidas anteriores; y las enfermedades controladas con una eficacia particular incluyen enfermedades de las plantas causadas por los patógenos de las plantas fúngicos Oomicetos. Las combinaciones de fungicidas utilizadas según esta invención pueden facilitar el control de la enfermedad y retrasar el desarrollo de la resistencia.

Las composiciones incluyen aquellas donde el componente (a) y el componente (b) están presentes en una cantidad eficaz como fungicida y la relación en peso de componente (a) frente a componente (b) es de 125:1 a 1:125. Estas composiciones son particularmente eficaces para controlar las enfermedades de las plantas causadas por los patógenos de plantas fúngicos Oomicetos. Son de importancia las composiciones donde la relación en peso de componente (a) frente a componente (b) es de 25:1 a 1:25. Son de particular importancia las composiciones donde la relación en peso de componente (a) frente a componente (b) es de 5:1 a 1:5. Las composiciones también incluyen aquellas donde el componente (a) y el componente (b) están presentes en una cantidad eficaz como fungicida y la relación en peso de componente (a) frente a componente (b) está fuera del intervalo de 125:1 a 1:125; véase, por ejemplo, la Tabla A1 de más adelante, que enumera combinaciones específicas de un componente (a) combinado con componente (b) ilustrativo de las mezclas, composiciones y procedimientos de la presente invención.

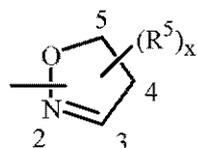
Compuestos de Fórmula 1 (es decir, el compuesto 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona) se pueden preparar por uno o más de los siguientes procedimientos y variaciones como se describe en los Esquemas siguientes. Las fórmulas 1a-1e son varios subconjuntos de Fórmula 1.

En los esquemas: A es CHR¹⁵; R¹⁵ es H; G es G-1



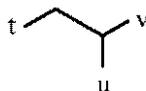
G-1 ;

J es J-29



J-29 ;

35 W es O; X es X¹

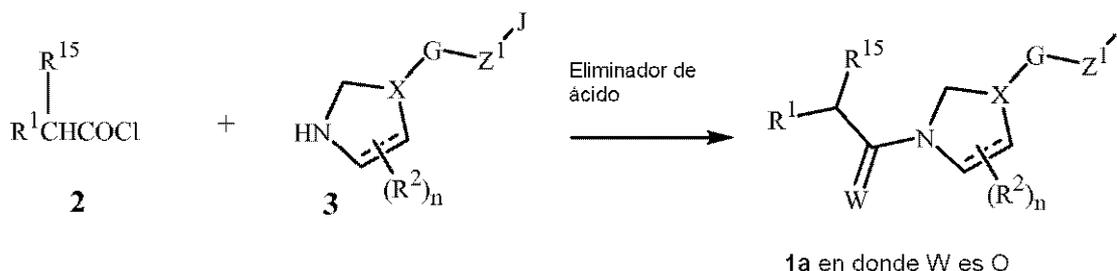


X¹ ;

Z¹ es un enlace; N = 0 de manera que R² está ausente.

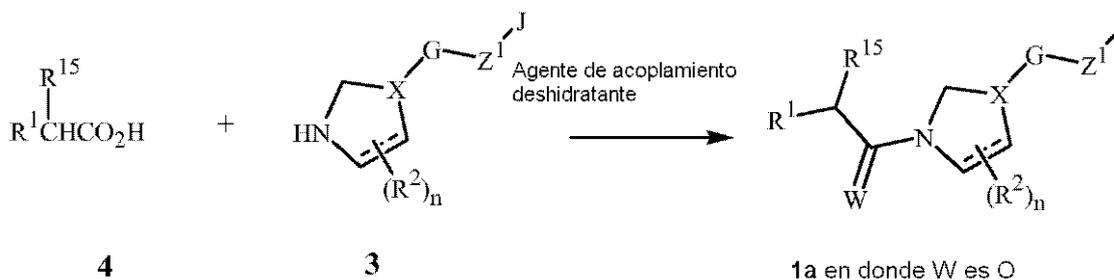
Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 1a pueden prepararse acoplado un cloruro de ácido de Fórmula 2 con una amina de Fórmula 3 en presencia de un eliminador de ácido. Los típicos eliminadores de ácidos incluyen bases de amina tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y piridina. Otros eliminadores incluyen hidróxidos tales como hidróxido de sodio y de potasio y carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio. En ciertos casos es útil usar eliminadores de ácido soportados por polímero tales como *N,N*-diisopropiletilamina unida a polímero y 4-(dimetilamino)piridina unida a polímero. También se pueden usar sales de ácido de las aminas de Fórmula 3 en esta reacción, con la condición de que al menos estén presentes 2 equivalentes del eliminador de ácido. Los típicos ácidos utilizados para formar sales con aminas incluyen ácido hidrocórico, ácido oxálico y ácido trifluoroacético.

Esquema 1



Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de Fórmula 1a se representa en el Esquema 2 e implica el acoplamiento de un ácido de Fórmula 4 con una amina de Fórmula 3 (o su sal de ácido) en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) hidrocórico o hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HBTU). Los reactivos soportados por polímeros son de nuevo útiles aquí, tal como ciclohexilcarbodiimida unida a polímero. Estas reacciones se llevan normalmente a 0-40°C en un disolvente tal como diclorometano o acetonitrilo en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Los ácidos de Fórmula 4 son conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, R¹CH₂COOH donde R¹ es un anillo de pirazol sustituido unido a través de nitrógeno puede prepararse haciendo reaccionar el correspondiente compuesto R¹H con un ácido o éster haloacético en presencia de una base; véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 4.084.955.

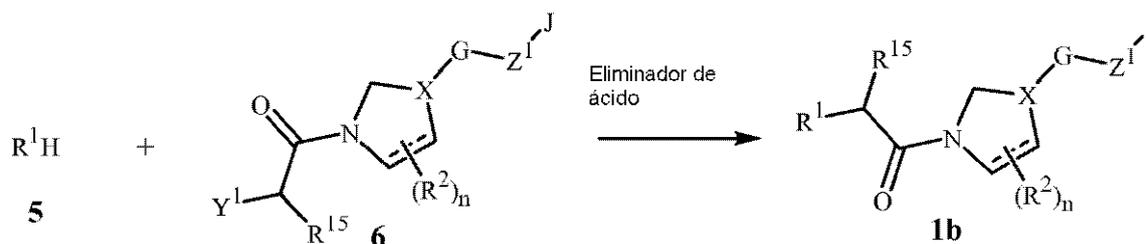
Esquema 2



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

Ciertos compuestos de Fórmula 1b, en donde R¹ es un anillo pirazol sustituido unido a través del átomo de nitrógeno, pueden prepararse por reacción del heterociclo matriz de Fórmula 5 y una haloacetamida de Fórmula 6 como se muestra en el Esquema 3. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo de 0 a 80°C. La haloacetamida de Fórmula 6 puede prepararse mediante la reacción de una amina de Fórmula 3 con un haluro de ácido α-halo-carboxílico o un ácido α-halo-carboxílico o su anhídrido, análogo a las reacciones formadoras de amidas descritas en los Esquemas 1 y 2, respectivamente.

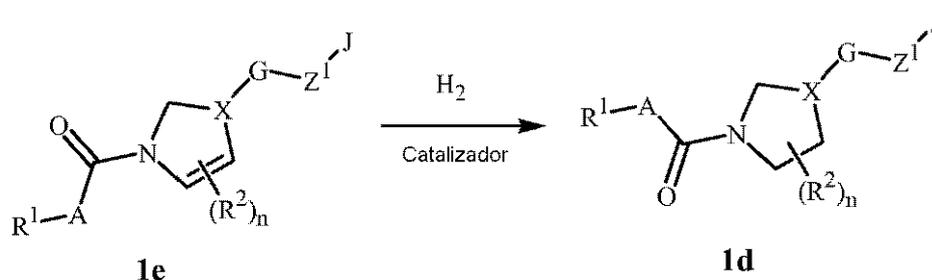
Esquema 3



en donde Y¹ es Cl, Br o I.

Ciertos compuestos de Fórmula **1d** se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula **1e** donde el anillo que contiene X está insaturado por hidrogenación catalítica como se muestra en el Esquema 6. Las condiciones típicas implican exponer un compuesto de Fórmula **1e** a gas hidrógeno a una presión de 70 a 700 kPa, preferiblemente de 270 a 350 kPa, en presencia de un catalizador metálico tal como paladio soportado sobre un soporte inerte tal como carbón activado, en una relación en peso de 5 a 20% de metal frente a soporte, suspendido en un disolvente tal como etanol a temperatura ambiente. Este tipo de reducción es muy bien conocido; véase, por ejemplo, Catalytic Hydrogenation, L. Cerveny, Ed., Elsevier Science, Amsterdam, 1986. Un experto en la técnica reconocerá que algunas otras funcionalidades que pueden estar presentes en compuestos de Fórmula **1e** también se pueden reducir bajo condiciones de hidrogenación catalítica, requiriendo así una elección adecuada de catalizador y condiciones.

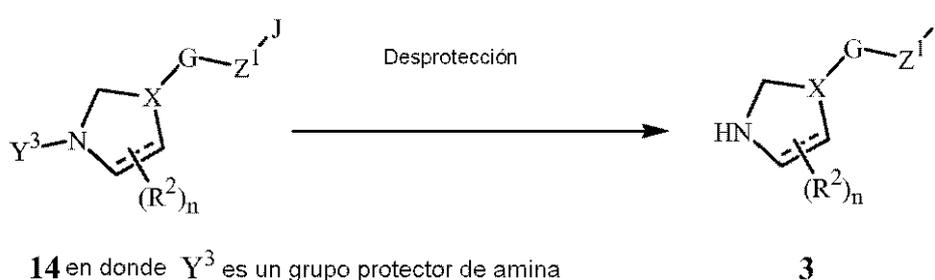
Esquema 6



en donde X es X¹.

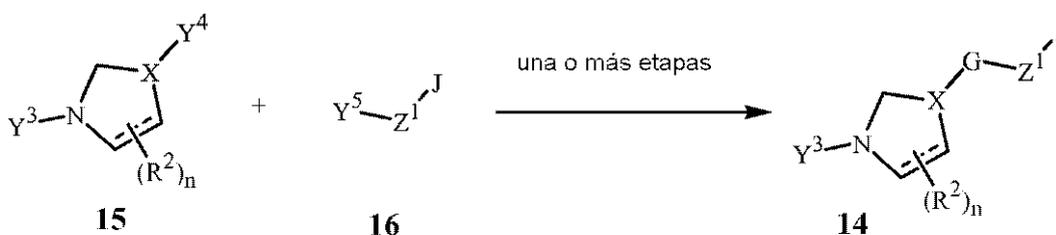
Los compuestos amina de Fórmula **3** se pueden preparar a partir de los compuestos de amina protegidos de Fórmula **14** donde Y³ es un grupo protector de amina como se muestra en el Esquema 9. Se dispone de una amplia gama de grupos protectores de amina (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a ed., Wiley: Nueva York, 1991), y el uso y elección de los apropiados grupos protectores serán evidentes para un experto en síntesis química. El grupo protector puede ser eliminado y la amina aislada como su sal de ácido o la amina libre por procedimientos generales conocidos en la técnica. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas protegidas de Fórmula **14** pueden prepararse por procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 6 anterior donde el grupo R¹AC(=W) se sustituye por Y³ para dar intermediarios útiles de Fórmula **14** para la preparación de compuestos de Fórmula **1**.

Esquema 9



Los compuestos de Fórmula **14** también se pueden preparar por reacción de un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula **15** con un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula **16** como se muestra en el Esquema 10. Los grupos funcionales Y^4 e Y^5 se seleccionan de, pero no se limitan a, restos tales como aldehidos, cetonas, ésteres, ácidos, amidas, tioamidas, nitrilos, aminas, alcoholes, tioles, hidrazinas, oximas, amidinas, amidaoximas, olefinas, acetilenos, haluros, haluros de alquilo, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, ácidos bóricos, boratos, y similares, que en las condiciones de reacción apropiadas, permitirán la construcción del anillo G-1. Como ejemplo, la reacción de un compuesto de Fórmula **15** donde Y^4 es un grupo tioamida con un compuesto de Fórmula **16** donde Y^5 es un grupo bromoacetilo dará un compuesto de Fórmula **14** donde G es un anillo de tiazol. La bibliografía de síntesis describe muchos procedimientos generales para formar anillos heteroaromáticos de 5 miembros y anillos heterocíclicos parcialmente saturados de 5 miembros (p. ej., G-1 a G-59); véase, por ejemplo, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 4-6, A. R. Katritzky y C. W. Rees editores, Pergamon Press, Nueva York, 1984; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 2-4, A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. Scriven editores, Pergamon Press, Nueva York, 1996; y la serie, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, E. C. Taylor, editor, Wiley, Nueva York. Se ha descrito el uso de compuestos intermedios de Fórmula **15** donde X es X^1 e Y^4 es Br, I, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato para preparar reactivos de organocinc para su uso en reacciones de acoplamiento cruzado con anillos aromáticos; véase, por ejemplo, S. Bellotte, Synlett 1998, 379-380, y M. Nakamura et al., Synlett 2005, 1794-1798. Un experto en la técnica sabe cómo seleccionar los grupos funcionales apropiados para construir los anillos heterocíclicos deseados tales como G. Los compuestos de Fórmulas **15** y **16** son conocidos o pueden ser preparados por un experto en la técnica.

Esquema 10

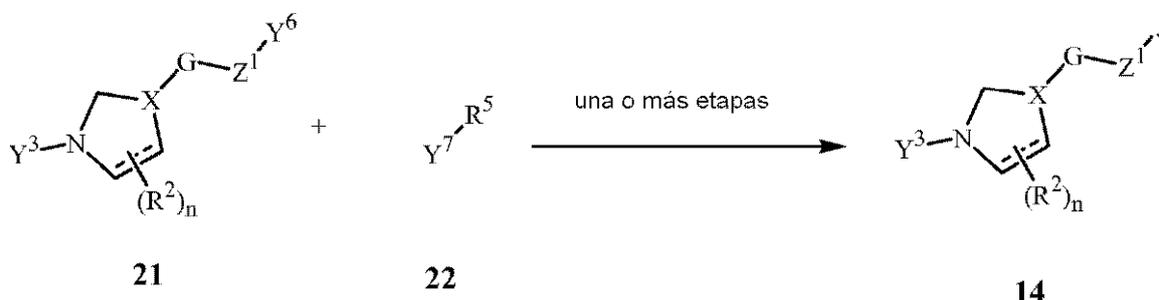


donde Y^4 e Y^5 son grupos funcionales adecuados para la construcción del heterociclo G-1 deseado.

Los compuestos de Fórmula **14** también pueden prepararse por reacción de un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula **21** con un compuesto adecuadamente funcionalizado de Fórmula **22** como se muestra en el Esquema 13. Los grupos funcionales Y^6 e Y^7 se seleccionan de, pero no se limitan a, restos tales como aldehidos, cetonas, ésteres, ácidos, amidas, tioamidas, nitrilos, aminas, alcoholes, tioles, hidrazinas, oximas, amidinas, amidaoximas, olefinas, acetilenos, haluros, haluros de alquilo, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, ácidos bóricos, boratos y similares, que, en las condiciones de reacción apropiadas permitirán la construcción del anillo heterocíclico J-29. Como ejemplo, la reacción de un compuesto de Fórmula **21** donde Y^6 es un resto clorooxima con un compuesto de Fórmula **22** donde Y^7 es un grupo acetileno en presencia de base dará un compuesto de Fórmula **14** donde J es un isoxazol. La bibliografía de síntesis incluye muchos procedimientos generales para la formación de anillos y sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos; véase, por ejemplo, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 4-6, A. R. Katritzky y C. W. Rees editores, Pergamon Press, Nueva York, 1984; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 2-4, A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. Scriven, editores, Pergamon Press, Nueva York, 1996; las series, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, E. C. Taylor, editor, Wiley, Nueva York, y Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 2-4, Elsevier, Nueva York. Los procedimientos generales para la cicloadición de óxidos de nitrilo con olefinas están bien documentados en la bibliografía química. Para referencias relevantes véase Lee, Synthesis 1982, 6, 508-509 y Kanemasa et al., Tetrahedron 2000, 56, 1057-1064 así como las referencias citadas en el documento. Un experto en la técnica sabe cómo seleccionar los grupos funcionales apropiados para construir el anillo heterocíclico J deseado. Los compuestos de Fórmula **22** son conocidos o pueden

prepararse por los procedimientos generales conocidos en la técnica.

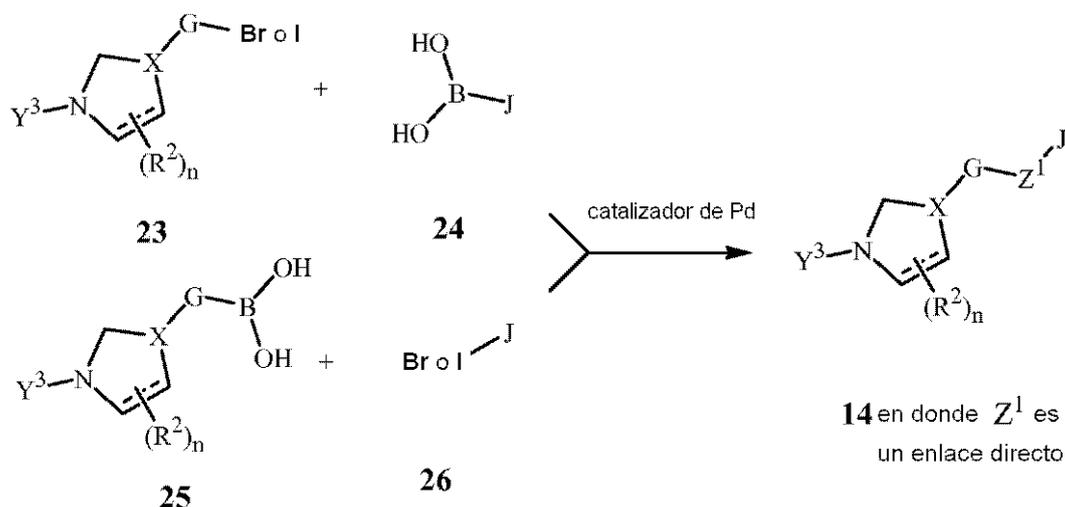
Esquema 13



en donde Y⁶ e Y⁷ son grupos funcionales adecuados para la construcción del heterociclo J-29.

- 5 Una preparación alternativa para los compuestos de Fórmula 14 donde Z¹ es un enlace incluye la muy conocida reacción de Suzuki que implica el acoplamiento cruzado catalizado por Pd de un yoduro o bromuro de Fórmula 23 o 26 con un ácido bórico de Fórmula 24 o 25, respectivamente, como se muestra en el Esquema 14. Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación; un catalizador típico es tetrakis(trifenilfosfin)paladio. Son disolventes adecuados tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico y dioxano. La reacción de Suzuki y los procedimientos de acoplamiento relacionados ofrecen muchas alternativas para la creación del enlace G-J. Como referencias principales véase, por ejemplo, C. A. Zifcsak y D. J. Hlasta, Tetrahedron 2004, 60, 8991-9016. Para una revisión exhaustiva de la química del paladio aplicable a la síntesis de enlaces G-J véase J. J. Li y G. W. Cribble, editores, Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist, Elsevier: Oxford, Reino Unido, 2000. Muchas variaciones del tipo de catalizador, base y condiciones de reacción son conocidas en la técnica para este procedimiento general.
- 10
- 15

Esquema 14

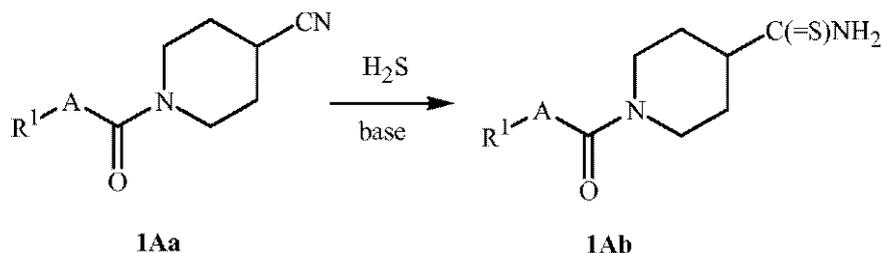


- 20 Un experto en la técnica reconocerá que muchos compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse directamente por procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas 10, 13 y 14 anteriores en donde el grupo Y³ se sustituye por R¹AC(=W). Así, los compuestos correspondientes a las Fórmulas 15, 21, 23 y 25 en las que Y³ se sustituye por R¹AC(=W) son intermedios útiles para la preparación de compuestos de Fórmula 1.

Las tioamidas de Fórmula 1Ab son intermedios particularmente útiles para preparar compuestos de Fórmula 1 en donde X es X¹. Se puede preparar una tioamida de Fórmula 1Ab por adición de sulfuro de hidrógeno al nitrilo correspondiente de Fórmula 1Aa como se muestra en el Esquema 15.

25

Esquema 15

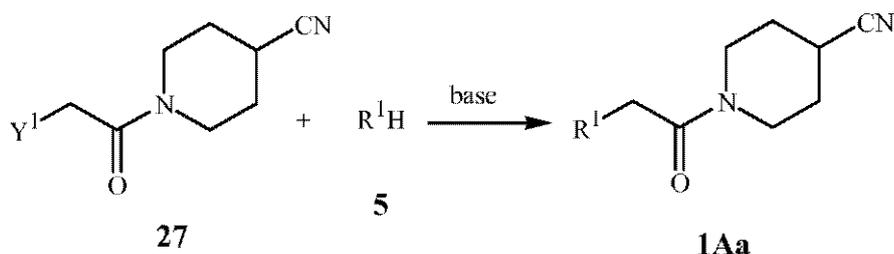


en donde R^1 es un pirazol sustituido.

5 El procedimiento del Esquema 15 puede llevarse a cabo poniendo en contacto un compuesto de Fórmula **1Aa** con sulfuro de hidrógeno en presencia de una amina tal como piridina, dietilamina o dietanolamina. Alternativamente, el sulfuro de hidrógeno se puede usar en la forma de su sal bisulfuro con un metal alcalino o amoníaco. Este tipo de reacción está bien documentado en la bibliografía (p. ej., A. Jackson et al., EP 696.581 (1996)).

10 Algunos compuestos de Fórmula **1Aa** en donde A es CH_2 y R^1 es un anillo de pirazol sustituido unido a través de un átomo de nitrógeno pueden prepararse por reacción del heterociclo matriz de Fórmula **5** y una haloacetamida de Fórmula **27** como se muestra en el Esquema 16. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo de 0 a 80°C .

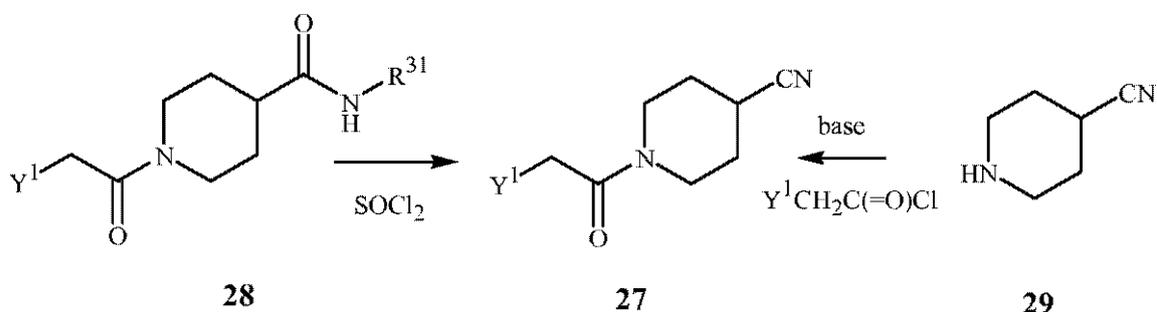
Esquema 16



15 en donde R^1 es un anillo de pirazol sustituido que está sin sustituir en N (es decir, que comprende un miembro de anillo de Fórmula $-(\text{NH})-$); e Y^1 es Cl, Br o I.

Las haloacetamidas de Fórmula **27** se pueden preparar por los dos procedimientos mostrados en el Esquema 17.

Esquema 17



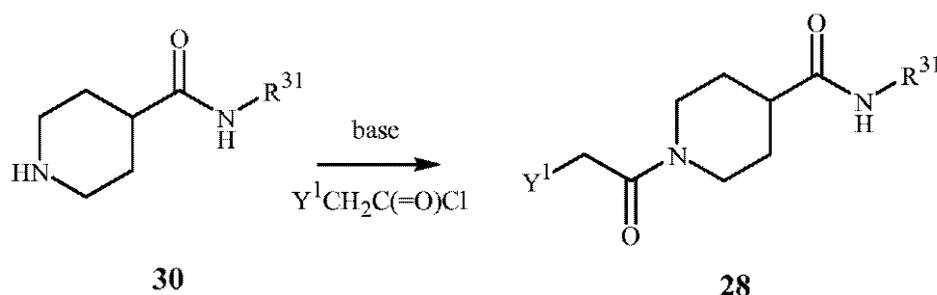
20 en donde Y^1 es Cl, Br o I; y R^{31} es un grupo alquilo terciario tal como $-\text{C}(\text{Me})_3$.

25 En un procedimiento, la 4-cianopiperidina de Fórmula **29** se haloacetila por contacto con el cloruro de haloacetilo apropiado normalmente en presencia de una base según procedimientos estándar. Las condiciones preferidas implican el uso de una solución acuosa de una base inorgánica tal como un carbonato, bicarbonato o fosfato de un metal alcalino o alcalinotérreo, y un disolvente orgánico no miscible en agua tal como tolueno, acetato de etilo o 1,2-dicloroetano. En el segundo procedimiento representado en el Esquema 17, un derivado de isonipecotamida 1-(haloacetil)-*N*-sustituido de Fórmula **28**, en donde R^{31} es un alquilo terciario tal como $\text{C}(\text{Me})_3$ es deshidratado

5 utilizando un agente estándar deshidratante de amida tal como cloruro de tionilo u oxiclorigo de fósforo en un disolvente adecuado. Un disolvente particularmente preferido para esta transformación es una *N,N*-dialquilamida tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo normalmente añadiendo 0,9 a 2 equivalentes, preferiblemente 1,1 equivalentes de oxiclorigo de fósforo o cloruro de tionilo, a una mezcla de un compuesto de Fórmula 28 y 0,5 a 10 partes en peso de disolvente, a una temperatura a la cual la reacción progresa rápidamente durante la adición. El tiempo de adición para esta reacción es normalmente de alrededor de 20 a 90 minutos a temperaturas típicas de alrededor de 35 a 55°C.

Como se muestra en el Esquema 18, los compuestos de Fórmula 28 pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula 30 mediante un procedimiento análogo a la reacción de haloacetilación descrita para el Esquema 17.

10 Esquema 18

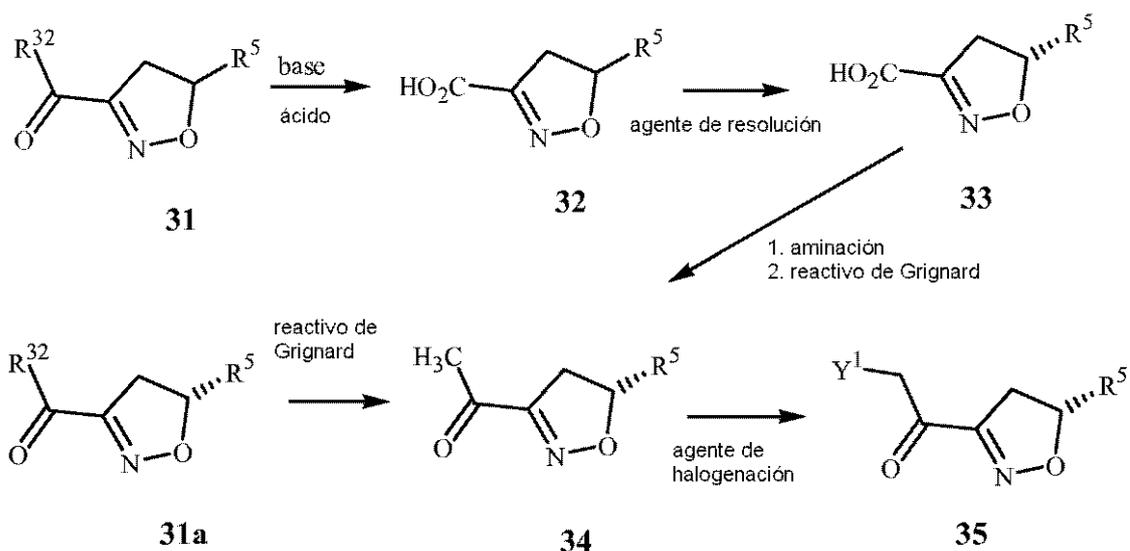


15 Los compuestos de Fórmula 30 son conocidos o se pueden preparar a partir de 4-cianopiridina o ácido isonicotínico utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, la solicitud de patente alemana DE 3.537.762 (1986) para la preparación de *N-t*-butilpiridincarboxamidas a partir de cianopiridinas y *t*-butanol y S. F. Nelsen et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 3825 para la hidrogenación de *N*-metilisonicotinamida con un catalizador de platino.

Las halometil-isoxazolin-cetonas de Fórmula 35 son intermedios particularmente útiles para preparar ciertos compuestos quirales de Fórmula 1. Las halometil-isoxazolin-cetonas de Fórmula 35 se pueden preparar por las secuencias de reacción de múltiples etapas mostradas en el Esquema 19.

20 Un experto en la técnica reconocerá que el Esquema 19 también se puede poner en práctica sin el uso de un agente de resolución, de manera que un compuesto de Fórmula 32 se convierte directamente en un análogo racémico de Fórmula 31a que puede entonces usarse para preparar análogos racémicos de Fórmulas 34, 35 y ciertos compuestos racémicos de Fórmula 1.

Esquema 19

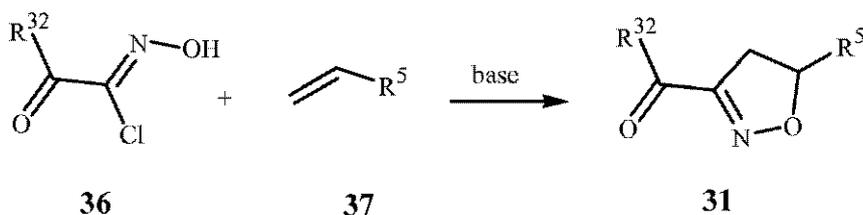


25 en donde R³² es dialquil C₂-C₈-amino, haloalquil C₂-C₆-amino, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo; y R⁵ es 2,6-difluorofenilo.

La preparación de ácidos carboxílicos racémicos de Fórmula **32** puede realizarse según los procedimientos bien conocidos de hidrólisis básica o ácida de los correspondientes compuestos de Fórmula **31**, utilizando preferiblemente un ligero exceso de hidróxido de sodio en un co-disolvente miscible en agua tal como metanol o tetrahidrofurano de 25 a 45°C. El producto se puede aislar ajustando el pH de la mezcla de reacción de 1 a 3 y luego filtración o extracción, opcionalmente después de la eliminación del disolvente orgánico por evaporación. Los ácidos carboxílicos racémicos de Fórmula **32** pueden resolverse por cristalización fraccionaria clásica de sales diastereoméricas de adecuadas bases de aminas quirales tales como cinconina, dihidrocinconina o una mezcla de las mismas. Una mezcla cinconina-dihidrocinconina en una relación 85:15 es particularmente útil, ya que proporciona, por ejemplo, los ácidos carboxílicos configurados (R) de Fórmula **33**, en donde R⁵ es un grupo fenilo sustituido, como la sal menos soluble. Además, estas bases de aminas quirales están fácilmente disponibles a escala comercial. Las halometilcetonas de Fórmula **35** se pueden preparar haciendo reaccionar en primer lugar las amidas correspondientes de Fórmula **31**, bien como enantiómeros puros (es decir, Fórmula **31a**) o en mezclas enantioméricamente enriquecidas o racémicas, con un equivalente molar de un haluro de metilmagnesio (reactivo de Grignard) en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano y tolueno de 0 hasta 20°C, y los productos cetónicos en brutos de Fórmula **34** pueden aislarse mediante enfriamiento rápido con ácido acuoso, extracción y concentración. Después las cetonas en bruto de Fórmula **34** se halogenan con un reactivo tal como cloruro de sulfurilo para dar las clorometilcetonas de Fórmula **35** en donde Y¹ es Cl o bromo molecular para dar las correspondientes bromometilcetonas de Fórmula **35** en donde Y¹ es Br. Las halometilcetonas de Fórmula **35** pueden purificarse por cristalización a partir de un disolvente tal como hexanos o metanol, o pueden usarse sin purificación adicional en la reacción de condensación con tioamidas.

Las carboxamidas de isoxazolina de Fórmula **31** se pueden preparar mediante cicloadición de los correspondientes cloruros de hidroxamilo de Fórmula **36** con derivados de olefina de Fórmula **37**, como se muestra en el Esquema 20.

Esquema 20



en donde R³² es di-alquil(C₂-C₈)-amino halo-alquil(C₂-C₆)-amino, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo; y R⁵ es 2,6-difluorofenilo.

En este procedimiento, los tres componentes que reaccionan (los compuestos de Fórmulas **36** y **37**, y la base) se ponen en contacto para minimizar la hidrólisis o dimerización del cloruro de hidroxamilo de Fórmula **36**. En un procedimiento típico, la base, que puede ser una base de amina terciaria tal como trietilamina o una base inorgánica tal como un carbonato, bicarbonato o fosfato, de metal alcalino o alcalinotérreo, con el derivado de olefina de Fórmula **37**, y el cloruro de hidroxamilo de Fórmula **36** se añade gradualmente a una temperatura a la que la cicloadición progresa a una velocidad relativamente rápida, típicamente entre 5 y 25°C. Alternativamente, la base puede añadirse gradualmente a los otros dos componentes (los compuestos de las Fórmulas **36** y **37**). Este procedimiento alternativo es preferible cuando el cloruro de hidroxamilo de Fórmula **36** es sustancialmente insoluble en el medio de reacción. El disolvente en el medio de reacción puede ser agua o un disolvente orgánico inerte tal como tolueno, hexano o incluso el derivado de olefina utilizado en exceso. El producto en bruto puede separarse del co-producto salino por filtración o lavando con agua, seguido por evaporación del disolvente. El producto en bruto se puede purificar por cristalización, o el producto en bruto se puede usar directamente en los procedimientos del Esquema 19. Los compuestos de Fórmula **31** son precursores útiles de las correspondientes metilcetonas de Fórmula **34** y halometilcetonas de Fórmula **35**, y son también útiles para preparar los enantiómeros resueltos de los compuestos de Fórmulas **34** y **35** por hidrólisis, resolución, síntesis de metilcetona y halogenación, como se muestra en el Esquema 19.

Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para preparar compuestos de Fórmula **1** pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los productos intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupos funcionales en la síntesis ayudarán a obtener los productos deseados. El uso y la elección de los grupos protectores serán evidentes para un experto en síntesis química (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, Wiley: Nueva York, 1991). Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado tal como está representado en cualquier esquema individual, puede ser necesario realizar etapas de síntesis de rutina adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de los compuestos de Fórmula **1**. Un experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario llevar a cabo una combinación de las etapas ilustradas en los esquemas anteriores en un orden distinto del implícito

por la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de Fórmula 1.

Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de Fórmula 1 y los intermedios descritos en el presente documento se pueden someter a diversas reacciones electrófilas, nucleófilas, por radicales, organometálicos, de oxidación y reducción para añadir sustituyentes o modificar sustituyentes existentes.

- 5 Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica que utiliza la descripción precedente puede utilizar la presente invención en su más completa extensión. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos deben ser interpretados como meramente ilustrativos y que, de ninguna manera, limitan la descripción. Las etapas en los Ejemplos siguientes ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida para cada etapa puede no haberse preparado necesariamente por una serie preparativa particular cuyo procedimiento se describe en otros Ejemplos o Etapas. Los porcentajes están en peso, excepto para las mezclas disolventes cromatográficas o cuando se indique lo contrario. Las partes y porcentajes para las mezclas disolventes cromatográficas están en volumen, a menos que se indique lo contrario. Los espectros de RMN de ^1H se informan en ppm de campo inferior a partir de tetrametilsilano; "s" significa singlete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "m" significa multiplete, "q" significa cuartete, "dd" significa doblete de doblete, "br s" significa singlete ancho, "br d" significa doblete ancho, "br t" significa triplete ancho y "br m" significa multiplete ancho.

Ejemplo de referencia 1

Preparación de 4-[4-[4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-piperidina (Compuesto de Referencia 1)

Etapas A: Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 20 A una suspensión de 4-(4-formil-2-tiazolil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 3,4 mmol) en etanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidroxilamina (50% en peso, 0,25 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se volvió homogénea. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml). A la mezcla de reacción se añadió estireno (0,57 ml, 5 mmol), seguido por la adición en porciones adecuadas de solución acuosa de hipoclorito de sodio Clorox® (10,5 ml) durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y éter dietílico, y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (610 mg). El filtrado se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar 850 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El aceite se diluyó con éter dietílico (4 ml) y se dejó reposar para dar 233 mg adicionales del producto en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,2 (br s, 2H), 5,75 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,61 (s, 1H).

Etapas B: Preparación de 4-[4-[4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina

- 35 A una solución de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (0,815 g, 1,97 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 M, 10 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para dar un precipitado gomoso. Se añadió metanol para disolver el precipitado, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar la amina libre en forma de un aceite transparente (0,31 g), que se solidificó al reposar. Una mezcla de la amina libre resultante (0,31 g, 1,0 mmol), ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético (0,208 g, 1,0 mmol), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro (0,25 g, 1,3 mmol), trietilamina (150 μl , 1,08 mmol) y una cantidad catalítica de 1-hidroxibenzotriazol hidrato (~1 mg) en diclorometano (5 ml) se removió hasta formar un vórtice y se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con ácido hidrocloreuro acuoso 1 N y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar 0,47 g del producto del título como una espuma blanca.

- 50 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos análogos a la Etapa B del Ejemplo 1:

- 55 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 128); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,7-1,9 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,84-2,92 (br t, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,59 (br d, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 19); P.f. 128-133 °C (cristalizado en el seno de acetato de metilo/éter de petróleo); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H).

- 5 2-[3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona (Compuesto de Referencia 22); P.f. 130-133 °C (cristalizado en el seno de acetato de metilo/éter de petróleo); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

- 10 1-[4-[4-(2,3-dihidrospiro[4H-1-benzopiran-4,5'(4'H)-isoxazol]-3'-il)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 137); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,83 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,47 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,67 (s, 1H).

- 15 1-[4-[4-(2,3-dihidrospiro[4H-1-benzotiofiran-4,5'(4'H)-isoxazol]-3'-il)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 102); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,82 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 2

Preparación de 1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-[4-(5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]piperidina (Compuesto de Referencia 2)

- 20 Etapa A: Preparación de 2-(4-piperidinil)-4-tiazolcarboxaldehído monohidrocloruro

A una solución de 4-(4-formil-2-tiazolil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 3,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 ml, 15 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó a presión reducida para dar 1,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,31-2,38 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-formil-2-tiazolil)-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidina (también conocido como 2-[1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolcarboxaldehído)

- 30 A una solución de ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-acético (0,8 g, 3,8 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,4 g, 19,2 mmol) y dos gotas de *N,N*-dimetilformamida, dando como resultado una leve exotermicidad. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con una solución de 2-(4-piperidinil)-4-tiazolcarboxaldehído monohidrocloruro (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa A) (1,1 g, 5,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), seguido de adición gota a gota de trietilamina (1,2 g, 11,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se repartió entre ácido hidroclórico acuoso 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido hidroclórico acuoso 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida para dar 0,8 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,79-1,90 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 4,99-5,02 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 4-[4-[(hidroxiimino)metil]-2-tiazolil]-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidina (también conocida como 4-oxima de 2-[1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-4-piperidinil]-4-tiazolcarboxaldehído)

- 45 A una solución de 4-(4-formil-2-tiazolil)-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidina (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa B) (0,8 g, 2,07 mmol) en alcohol etílico (15 ml) se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 0,136 g, 4,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía instantánea de columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente para dar 0,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,72-1,85 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 2H), 4,02-4,09 (m, 1H), 4,58-4,63 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Etapa D: Preparación de 1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-[4-(5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-

piperidina

4-[4-[(hidroxiimino)metil]-2-tiazolil]-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa C) (0,2 g, 0,5 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió fenilacetileno (1,1 ml, 1 mmol), seguido de una lenta adición gota a gota de solución Clorox® de blanqueo (6,15% en peso de hipoclorito de sodio, 10 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice utilizando metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente para dar 70 mg del producto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,80-1,92 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,97-5,07 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,84 (s, 2H), 7,88 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 3

15 Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-tiazolil]-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina (Compuesto de Referencia 7)

A una solución de 4-(4-formil-2-tiazolil)-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina (es decir, el producto de Ejemplo 2, Etapa B) (0,8 g, 2,07 mmol) en *ter*-butanol (5 ml) se añadió *N*1-metil-1-fenil-1,2-etanodiamina (43,57 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y luego se añadieron carbonato potásico (107,8 mg, 0,78 mmol) y yodo (43,57 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de sulfito de sodio hasta que casi desapareció el color del yodo. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo al 94%, metanol al 5% y trietilamina al 1% como eluyente para dar 64 mg del producto del título en forma de un aceite.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,72-1,87 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,26-3,37 (m, 2H), 3,62-4,39 (m, 2H), 4,0-4,6 (m, 2H), 4,93-5,05 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 4

30 Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-3-fenil-5-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-[(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)acetil]piperidina (Compuesto de Referencia 6)

Etapa A: Preparación de 4-(4-etenil-2-tiazolil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión fría (-50°C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,2 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de bis(trimetil-silil)-amida de sodio (3,4 ml, 3,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución amarilla turbia resultante se volvió a enfriar hasta -30°C y se añadió 4-(4-formil-2-tiazolil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,5 g, 1,68 mmol). La solución ligeramente amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 15-30% en hexanos como eluyente para dar 471 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 5,34 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-(4-etenil-2-tiazolil)piperidina

A una solución de 4-(4-etenil-2-tiazolil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto del Ejemplo 4, Etapa A) (471 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 7 ml, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 h, y luego se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N hasta que el pH de la mezcla de reacción se elevó hasta aproximadamente 10. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 302 mg del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,70 (m, 2H), 1,82 (br s, 1H), 2,12 (br d, 2H), 2,76 (br t, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 5,32 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 4-(4-etenil-2-tiazolil)-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina

5 A una solución de ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético (0,5 g, 2,4 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,3 ml, 3,6 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida, dando como resultado una leve exotermicidad. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo resultante se suspendió en diclorometano (4 ml) y se trató con una solución de 4-(4-etenil-2-tiazolil)piperidina (es decir, el producto del Ejemplo 4, Etapa B) (302 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (2 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30-40% en hexanos como eluyente para dar 414 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,78 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,90 (br t, 1H), 3,30 (m, 2H), 4,03 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H).

Etapa D: Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-3-fenil-5-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-[(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-acetil]piperidina

15 A una solución de oxima benzaldehído (49 mg, 0,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (54 mg, 0,4 mmol), seguido de la adición de 4-(4-etenil-2-tiazolil)-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina (es decir, el producto del Ejemplo 4, Etapa C) (103 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄), y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 55-70% en hexanos como eluyente para dar 90 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,76 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,88 (br t, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,02 (br d, 1H), 4,56 (br d, 1H), 4,99 (m, 2H), 5,84 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 3H), 7,69-7,71 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 5

25 Preparación de 1-[4-[4-[5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 8)

30 A una solución de 1-cloro-2-etenilbenceno (0,035 g, 0,25 mmol), trietilamina (2,5 mg, 0,025 mmol) y solución acuosa de hipoclorito de sodio Clorox® (1 ml, 16,1 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió 4-[4-[(hidroxiimino)metil]-2-tiazolil]-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa C) (0,10 g, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora, después se filtró a través de un adyuvante de filtración de diatomeas Celite® y se concentró a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente para dar 73 mg del compuesto del título en forma de una espuma blanca, que funde a 115-122°C (cristalizado en el seno de acetato de metilo/éter de petróleo).

35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,74-1,80 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,31-3,32 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 4,93-5,03 (q, 2H), 6,01-6,06 (m, 1H), 6,331 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 6

40 Preparación de 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanotona (Compuesto de Referencia 130)

45 Una solución de 4-[4-[4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]piperidina (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa B) (235 mg, 0,47 mmol) y pentasulfuro de fósforo (104,5 mg, 0,235 mmol) en piridina (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con ácido hidrocórico 1 N, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 240 mg del producto del título en forma de una espuma de color blanco.

50 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,80-2,00 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,35-3,46 (m, 3H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,30-5,33 (m, 2H), 5,35-5,40 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,65 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 7

Preparación de 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 154)

Etapa A: Preparación de 4-(aminotioxometil)-1-piperazin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5 A una solución de tiocarbonildiimidazol (2,1 g, 11,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2 g, 10,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se calentó a 55°C durante 2 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta que quedaron aproximadamente 20 ml de tetrahidrofurano. El residuo se trató entonces con una solución 2 M de amoníaco en metanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (25 ml) para dar un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se secó para dar 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,39 (s, 9H), 3,32 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 7,49 (br s, 2H).

10 Etapa B: Preparación de cloruro de 3-cloro-*N*-hidroxi-2-oxopropanimidoilo

15 A una solución de 1,3-dicloroacetona (100 g, 0,79 mol) en solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (400 ml) a 15°C se añadió nitrato de *t*-butilo (55 g, 0,534 mol) durante 10 minutos. El progreso de la reacción se controló por RMN de ^1H hasta obtener una conversión de ~85% con no más del 3% del producto secundario de la bis-nitrosación. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar un semi-sólido, que luego se enjuagó a fondo con *n*-BuCl. El sólido resultante se recogió por filtración para dar 77 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró adicionalmente a presión reducida para dar un residuo semisólido, que se enjuagó con *n*-BuCl adicional. El sólido resultante se recogió bajo filtración para dar 15 g adicionales del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,96 (s, 2H), 13,76 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 2-cloro-1-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)etanona

20 A una mezcla de estireno (6,79 g, 65,3 mmol) y bicarbonato de sodio (32,1 g, en polvo) en acetonitrilo (100 ml), se añadió cloruro de 3-cloro-*N*-hidroxi-2-oxopropanimidoilo (es decir, el producto del Ejemplo 7, Etapa B) (10 g, 64,1 mmol) en 10 porciones a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó después durante 1 h adicional y se filtró. El sólido filtrado se enjuagó con acetonitrilo, y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dejar un aceite, que se trituró primero con hexanos y después con 1-clorobutano para dar 13,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,13 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H).

Etapa D: Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperazinacetato de 1,1-dimetiletilo

30 A una solución de 2-cloro-1-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)etanona (es decir, el producto del Ejemplo 7, Etapa C) (0,450 g, 2,018 mmol) y 4-(amino-tioxometil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto del Ejemplo 7, Etapa A) (0,5 g, 2,04 mmol) en etanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,204 g, 2,013 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en éter de petróleo como eluyente para dar 700 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 3,30 (m, 1H), 3,54 (m, 8H), 3,74 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H).

Etapa E: Preparación de 1-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-piperazina hidrocloreto

40 A una solución de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperazinacetato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto del Ejemplo 7, Etapa D) (0,7 g, 1,686 mmol) en éter dietílico (10 ml) se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El precipitado blanco resultante se filtró y se secó para dar 500 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,21 (m, 4H), 3,27 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 6H), 9,49 (br s, 2H).

Etapa F Preparación de 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperazinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona

50 A una solución de 1-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]piperazina hidrocloreto (es decir, el producto del Ejemplo 7, Etapa E) (200 mg, 0,57 mmol) y ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético (0,120 g, 0,57 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (0,110 g, 0,57 mmol), trietilamina (0,086 g, 0,85 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,020 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando metanol al 3% en cloroformo como eluyente para dar 180 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco.

55

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 5H), 4,98 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H).

Espectro de masas de 505,5 (M+1).

Ejemplo de referencia 8

- 5 Preparación de 1-[4-[4-(3',4'-dihidrospiro[isoxazol-5(4H),1',2'(H)naftalen]-3-il)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 37)

Etapas A: Preparación de 1-(2-cloroacetil)-4-piperidincarbonitrilo

- 10 Una mezcla de 4-piperidincarbonitrilo (200 g, 1,80 mol) y solución acuosa de carbonato de potasio al 40% (342 g, 0,99 mol) en diclorometano (1 l) se enfrió a -10°C , y se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (210 g, 1,86 mol) en diclorometano (300 ml) a lo largo de aproximadamente 75 minutos mientras se mantenía la mezcla de reacción entre -10°C y 0°C . Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se separó, la fase acuosa superior se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar 312 g del compuesto del título en forma de un líquido que lentamente cristalizó en reposo. Este compuesto era de suficiente pureza para usarlo en reacciones posteriores.

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,8-2,1 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 4H), 4,08 (q, 2H).

Etapas A1: Preparación alternativa de 1-(2-cloroacetil)-4-piperidincarbonitrilo

- 20 Una solución de *N*-(1,1-dimetiletil)-4-piperidincarboxamida (201 g, 1,0 mol) en diclorometano (1 l) se enfrió bajo nitrógeno a -5°C , y cloruro de cloroacetilo (124 g, 1,1 mol) en 300 ml de diclorometano se añadió gota a gota durante 30 minutos mientras se mantenía la mezcla de reacción entre 0 y 5°C . A continuación se añadió gota a gota una solución acuosa de carbonato potásico al 20% (450 g, 0,65 mol) a lo largo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 y 5°C . La mezcla de reacción se agitó durante unos 30 minutos adicionales a 0°C , y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). Las fases de diclorometano combinadas se concentraron a presión reducida para dar un sólido, que se trituró con 400 ml de hexanos. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con 100 ml de hexanos y se secó en una estufa de vacío durante la noche a 50°C para dar 185,5 g de 1-(2-cloroacetil)-*N*-(1,1-dimetiletil)-4-piperidincarboxamida en forma de un sólido, que funde a $140,5$ - $141,5^\circ\text{C}$.

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,35 (s, 9H), 1,6-2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,8 (t, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,5 (d, 1H), 5,3 (br s, 1H).

- 30 A una solución de 1-(2-cloroacetil)-*N*-(1,1-dimetiletil)-4-piperidincarboxamida (26,1 g, 0,10 mol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se añadió oxicluro de fósforo (18,8 g, 0,123 mol) gota a gota a lo largo de 30 minutos mientras se deja que la temperatura de la mezcla de reacción se eleve a 37°C . La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 1 h y después se añadió lentamente a agua (aproximadamente 150 g) enfriada con hielo para mantener una temperatura de aproximadamente 10°C . El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5,5 con solución acuosa de NaOH al 50%. La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml), y el extracto combinado se concentró a presión reducida para dar 18,1 g del compuesto del título en forma de un sólido. Este compuesto era de suficiente pureza para usarlo en reacciones posteriores.

Etapas B: Preparación de 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbonitrilo

- 40 Una solución de 3-metil-5-trifluorometilpirazol (9,3 g, 62 mmol) y una solución acuosa de hidróxido potásico al 45% (7,79 g, 62 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se enfrió a 5°C , y se añadió 1-(2-cloroacetil)-4-piperidincarbonitrilo (es decir, el producto del Ejemplo 8, Etapa A o A1) (11,2 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 5 - 10°C , luego se diluyó con agua (100 ml), y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó a 50°C en un horno de vacío para dar 15 g del compuesto del título en forma de un sólido que contenía 3% de su regioisómero, es decir, 1-[2-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbonitrilo.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,88 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 5,0 (q, 2H), 6,34 (s, 1H).

- 45 Etapas C: Preparación de 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbonitrilo

- 50 Se hizo pasar gas de sulfuro de hidrógeno en una solución de 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbonitrilo (es decir, el producto del Ejemplo 8, Etapa B) (9,0 g, 30 mmol) y dietanolamina (3,15 g, 30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a 50°C en un matraz equipado con un condensador de hielo seco. La alimentación de sulfuro de hidrógeno se detuvo cuando la mezcla de reacción llegó a saturarse con sulfuro de hidrógeno, indicado por condensación de dedo frío. La mezcla de reacción se agitó durante unos 30 minutos adicionales a 50°C . A continuación, gas sulfuro de hidrógeno en exceso se roció en el depurador mediante un flujo de nitrógeno bajo la superficie, y se añadió gradualmente agua (70 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C , se filtró y se lavó con agua (2 x 30 ml). La torta de filtración se secó a 50°C en un horno de vacío para dar 8,0 g del

compuesto del título en forma de un sólido, que fundía a 185-186°C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,65 (t, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,2 (t, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,4 (br s, 1H), 7,5 (br s, 1H).

5 Etapa D: Preparación de 1-[4-[4-(3',4'-dihidrospiro[isoxazol-5(4H),1',(2'H)-naftalen]-3-il)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

10 Una solución de 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidina-carbotioamida (es decir, el producto del Ejemplo 8, Etapa C) (0,5 g, 1,5 mmol), 2-cloro-1-(3',4'-dihidrospiro[isoxazol-5(4H),1',(2'H)-naftalen]-3-il)etanona (preparado mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 7, Etapa C) (0,4 g, 1,5 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,030 g, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se calentó a 55-60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de presión media utilizando acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente para dar 260 mg del producto del título en forma de un sólido blancuzco, que funde a 81-84°C.

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,76-1,86 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,62 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos análogos a la Etapa D del Ejemplo 8:

20 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-metil-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 15); P.f. 97-100°C (cristalizado en el seno de acetato de metilo/éter de petróleo); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,74-1,80 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,58 (s, 1H).

25 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-[4-(3a,4,5,9b-tetrahydro-naft[2,1-d]isoxazol-3-il)-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona (Compuesto de Referencia 16), P.f. 162-165°C (cristalizado en el seno de acetato de metilo/éter de petróleo); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,79-1,85 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 4,58-4,60 (m, 1H), 4,94-5,06 (m, 2H), 5,58-5,60 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,72 (s, 1H).

30 1-[4-[4-(2,3-dihidrospiro[1H-inden-1,5'(4'H)-isoxazol]-3'-il)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 44); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,77-1,84 (m, 2H), 2,17-2,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,54-3,75 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 3H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,64 (s, 1H).

35 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 18); P.f. 119-124°C (cristalizado en el seno de acetato de metilo/éter de petróleo); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,76-1,82 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 5,67-5,72 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,89-6,91 (d, 2H), 7,31-7,33 (d, 2H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 9

40 Preparación de 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-(2-piridinil)-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 98)

45 A una solución de 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotioamida (es decir, el producto del Ejemplo 8, Etapa C) (200 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió cloruro de 3-cloro-N-hidroxi-2-oxopropanimidoilo (es decir, el producto del Ejemplo 7, Etapa B) (93 mg, 0,6 mmol), seguido de bromuro de tetrabutilamonio (15 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron acetonitrilo (8 ml) y bicarbonato de sodio finamente pulverizado (151 mg, 1,0 mmol) seguido de 2-etenilpiridina (63 mg, 0,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea sobre una columna Varian Bond Elute SI® de gel de sílice (20 g) utilizando 0 a 75% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 80 mg del producto del título como un producto semi-sólido de color amarillo.

50 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,47-1,62 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H), 2,01-2,18 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,82 (t, 1H), 3,20-3,42 (m, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,26 (m, 2H), 5,80 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 10

Preparación de 2-[5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona (Compuesto de Referencia 107)

Etapa A: Preparación de *N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-sulfonamida

5 A una solución de 3-trifluorometilpirazol (5,0 g, 36 mmol), se añadió trietilamina (7,0 ml, 50 mmol) en diclorometano (40 ml), cloruro de dimetilsulfamoilo (5,5 ml, 51 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente. El filtrado se concentró después a presión reducida para dar un residuo ámbar. El residuo resultante se disolvió en éter dietílico. La solución de éter se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 8,71 g del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,01 (s, 6H), 6,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 5-cloro-*N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-sulfonamida

15 Una solución agitada de *N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (es decir, el producto del Ejemplo 10, Etapa A) (4,0 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se enfrió a -78°C, y después se trató gota a gota con *n*-butilitio 2 M en ciclohexano (8,6 ml, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante unos 30 minutos más, y después se añadió gota a gota una solución de hexaclorotano (4,2 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano, se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida para dar 4,38 g del compuesto del título. Este compuesto era de suficiente pureza para usar en reacciones posteriores.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,15 (s, 6H), 6,58 (s, 1H).

20 Etapa C: Preparación de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol

25 Una solución de 5-cloro-*N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (es decir, el producto del Ejemplo 10, Etapa B) (4,38 g, 15,8 mmol) y ácido trifluoroacético (2,7 ml, 35 mmol) se agitó a 0°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), y se añadió carbonato de sodio para elevar el pH a 12. La solución se extrajo con éter dietílico, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 2,1 g del compuesto del título. Este compuesto era de suficiente pureza para usar en reacciones posteriores.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,57 (m, 1H).

Etapa D: Preparación de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acetato de etilo

30 A una suspensión de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (es decir, el producto del Ejemplo 10, Etapa C) (2,1 g, 12,3 mmol) y carbonato de potasio (3,6 g, 26,0 mmol) en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadió bromoacetato de etilo (2,1 ml, 18,8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (MgSO₄). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de presión media utilizando 0-50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 940 mg del compuesto del título en forma de un aceite.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,29 (m, 3H), 4,27 (q, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,55 (s, 1H).

35 Etapa D1: Preparación alternativa de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acetato de etilo

40 A una solución de cloruro de aluminio (3,0 g, 22,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de trifluoroacetilo (3 g, 22,6 mmol) en diclorometano (5 ml) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -50°C. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota a lo largo de 2 h una solución de cloruro de vinilideno (2,2 g, 22,7 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó unas 2 h adicionales a -50°C y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 4,4-dicloro-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 5,30 (s, 1H).

RMN de ¹⁹F (CDCl₃): δ -63,6.

50 A una mezcla de hidrazinoacetato de etilo hidrocioruro (2,8 g, 18,1 mmol) y trietilamina (9,2 g, 91 mmol) en una solución de etanol (20 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml), se añadió una solución en bruto de 4,4-dicloro-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona en diclorometano (20 ml), mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C. Después de agitar unas 2 h más por debajo de 10°C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico y la mezcla se filtró. El filtrado resultante se concentró para dar 4,34 g del compuesto del título en forma de un sólido. Este compuesto era de suficiente pureza para usar en reacciones

posteriores.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,29 (t, 3H), 4,27 (c, 2H), 4,97 (s, 1H), 6,55 (s, 1H).

RMN de ^{19}F (CDCl_3) δ -63,4.

Etapa E: Preparación de ácido 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético

- 5 Una disolución de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acetato de etilo (es decir, el producto del Ejemplo 10, Etapa D o D1) (218 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con una solución acuosa del 50% en peso de hidróxido de sodio (0,2 ml) en agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con ácido hidroclicórico acuoso concentrado para reducir el pH a 1 y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO_4) y se concentró con presión para dar 140 mg del compuesto del título. Este compuesto era de suficiente pureza para usar en reacciones posteriores.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,41 (s, 2H), 7,09 (s, 1H).

Etapa F: Preparación de 2-[5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona

- 15 A una solución de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (1,026 g, 2,48 mmol) en etanol (10 ml) se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (4,2 ml, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar 0,710 g de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidina hidroclicoruro en forma de un sólido de color blanco.

- 20 A ácido 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético (es decir, el producto del Ejemplo 10, Etapa E) (0,14 g, 0,61 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El cloruro de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acetilo en bruto resultante se recogió en 5 ml de diclorometano, y la solución resultante se añadió gota a gota a una mezcla de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidina hidroclicoruro (0,20 g, 0,57 mmol) preparado anteriormente y trietilamina (0,40 ml, 2,85 mmol) en 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con solución acuosa de ácido hidroclicórico 1 N. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía líquida de presión media utilizando acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 40 mg del producto del título en forma de un sólido, que funde a 128-131°C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,81 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 11

- 35 Preparación de 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona (Compuesto de Referencia 126)

Etapa A: Preparación de 5-bromo-*N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-sulfonamida

- 40 Una solución agitada de *N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (es decir, el producto del Ejemplo 10, Etapa A) (4,25 g, 17,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -78°C, y luego se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2 M en ciclohexano (10,0 ml, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó unos 30 minutos más, y después se añadió gota a gota bromo (1,0 ml, 3,1 g, 18,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente, y se inactivó con salmuera (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico, y el extracto se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar 6,77 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto era de suficiente pureza para usar en reacciones posteriores.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,15 (s, 6H), 6,69 (s, 1H).

- 45 Etapa B: Preparación de 5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol

- 50 Una solución de 5-bromo-*N,N*-dimetil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (es decir, el producto del Ejemplo 11, Etapa A) (4,50 g, 14,0 mmol) y ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se añadió hidróxido de sodio para elevar el pH a 12. La solución se extrajo con cloroformo, se secó (MgSO_4), y se concentró a presión reducida para dar 2,73 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto era de suficiente pureza para usar en reacciones posteriores.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,63 (m, 1H).

Etapa C: Preparación de 5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acetato de etilo

Una suspensión de 5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (es decir, el producto del Ejemplo 11, Etapa B) (2,73 g, 12,7 mmol) y carbonato de potasio (2,0 g, 14,5 mmol), *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se trató con yodoacetato de etilo (3,0 ml, 25,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (MgSO₄). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de presión media utilizando 0-50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 2,84 g del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,29 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,00 (m, 2H), 6,64 (s, 1H).

Etapa D: Preparación de ácido 5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético

Una solución de 5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acetato de etilo (es decir, el producto del Ejemplo 11, Etapa C) (2,84 g, 9,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% en peso (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con ácido hidrocórico acuoso concentrado para reducir el pH a 1 y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión para dar 2,26 g del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro. La recrystalización en el seno de 1-clorobutano (20 ml) proporcionó 0,68 g del compuesto del título en forma de placas de color rosa claro brillantes.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 5,08 (s, 2H), 6,65 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona

A una solución de ácido 5-bromo-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético (es decir, el producto del Ejemplo 11, Etapa D) (0,12 g, 0,61 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (0,25 ml, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo que contenía cloruro de ácido en bruto se recogió en diclorometano (5 ml), y la solución se añadió gota a gota a una mezcla de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1-piperidina hidrocórico (es decir, el producto intermedio del Ejemplo 10, Etapa F) (0,15 g, 0,43 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió luego entre solución acuosa de ácido hidrocórico 1,0 N y diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía líquida de presión media utilizando acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 90 mg del producto del título en forma de un sólido amorfo.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,84 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,11 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,66 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 12

Preparación de 1-[4-[4-[(5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 3)

Etapa A: Preparación de 4,5-dihidro-*N,N*-dimetil-5-fenil-3-isoxazolcarboxamida

A una solución de cloruro de 2-(dimetilamino)-*N*-hidroxi-2-oxoetanimidóilo (preparado según el procedimiento de E. Raleigh, patente de EE.UU. 3.557.089) (6,0 g, 40 mmol) y estireno (6,0 g, 60 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió una solución de hidrogenocarbonato de potasio (5,0 g, 50 mmol) en agua (25 ml) a lo largo de 1 h, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 7 y 10°C. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de tolueno y se agitó durante 10 minutos adicionales. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta que no quedó estireno para dar 8,7 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto era de suficiente pureza para usar en reacciones posteriores.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,35 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 5,65 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

Etapa B: Preparación de ácido 4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolcarboxílico

A una solución de 4,5-dihidro-*N,N*-dimetil-5-fenil-3-isoxazolcarboxamida (es decir, el producto del Ejemplo 12, Etapa A) (60,0 g, 275 mmol) en metanol (300 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 30 minutos una solución acuosa de hidróxido de sodio (44 g de NaOH acuoso al 50% en peso en 50 ml de agua) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 45°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se trató con 200 ml de agua. El pH de la mezcla de reacción se ajustó utilizando ácido hidrocórico concentrado hasta aproximadamente 1,0. El producto en bruto se extrajo en acetato de etilo (200 ml). La solución de acetato de etilo se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con hexanos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con hexanos (2 x 20 ml), y se secó en vacío para dar

46,5 g del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,25 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 5,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,1 (br s, 1H).

Etapa C Preparación de la sal cinconina del ácido (5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolcarboxílico

5 Se calentó una mezcla de ácido 4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolcarboxílico racémico (es decir, el producto del Ejemplo 12, Etapa B) (9,5 g, 50 mmol) en metanol (70 ml) a 55°C, y se añadió cinconina (que contenía aproximadamente 15% de dihidrocinconina (14,5 g, 50 mmol) a lo largo de 20 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre 53 y 57°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se añadió agua (35 ml) gota a gota a lo largo de 30 minutos. La suspensión resultante se enfrió a 10°C y se filtró. La torta de filtración se lavó dos veces con 10 ml de metanol al 25% en agua y se secó al aire para dar 8,52 g del compuesto del título en forma de un sólido. La relación diastereómera del producto utilizando un análisis de cromatografía líquida de alta rendimiento (HPLC) quiral en una columna de HPLC de Daicel Chiralcel® OD se determinó que era aproximadamente 99:1.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,25 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 5,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,1 (br s, 1H).

Etapa D: Preparación de (5*R*)-4,5-dihidro-*N,N*-dimetil-5-fenil-3-isoxazol-carboxamida

15 La sal cinconina del ácido (5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolcarboxílico (es decir, el producto del Ejemplo 12, Etapa C) (98% de exceso diastereómero, 16,5 g, 34,3 mmol) se suspendió en una mezcla de ácido hidrocórico 1 N (90 ml), ciclohexano (100 ml) y acetato de etilo (40 ml). Después de que todos los sólidos se disolvieron, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró a presión reducida para dar 5,6 g de un sólido de color blanco. A una solución del ácido libre resultante (5,0 g, 26,2 mmol) en acetato de etilo (100 ml) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 gota) seguido de cloruro de tionilo (4,25 g, 35,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo que contenía cloruro de ácido en bruto se disolvió en acetato de etilo (25 ml), y esta solución se añadió en porciones a una mezcla previamente enfriada (5°C) de dimetilamina en tetrahydrofurano (29 ml de una solución 2,0 M), mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a 5-10°C. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (50 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó por succión durante una noche para dar 4,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color canela claro, que fundía a 59-61°C. Este compuesto era de suficiente pureza para ser usado en reacciones posteriores.

Etapa E: Preparación de 2-bromo-1-[(5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]etanona

30 Una solución de (5*R*)-4,5-dihidro-*N,N*-dimetil-5-fenil-3-isoxazol-carboxamida (es decir, el producto del Ejemplo 12, Etapa D) (3,5 g, 16,0 mmol) en una mezcla de tetrahydrofurano (5 ml) y tolueno (10 ml) se enfrió a -15°C, y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en tetrahydrofurano, 8,8 ml, 26,4 mmol) a lo largo de 1 h a -15°C. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de 20 g de ácido hidrocórico concentrado y 80 g de hielo, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y el extracto combinado se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró a presión reducida para dar 3,2 g de 1-[(5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]etanona.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,55 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

40 1-[(*SR*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]etanona (3,2 g, 16,7 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (15 ml), y una solución de bromo (2,13 g, 13,3 mmol) en dicloroetano (5 ml) se añadió a lo largo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 30°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía líquida de presión media utilizando 35% de diclorometano en hexanos como eluyente para dar 2,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que funde a 31-33°C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,20 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,80 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

45 Etapa E1: Preparación de 2-bromo-1-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)etanona (racemato)

50 A una solución de 4,5-dihidro-*N,N*-dimetil-5-fenil-3-isoxazolcarboxamida (es decir, el producto del Ejemplo 12, Etapa A) (17 g, 78,0 mmol) en una mezcla de tetrahydrofurano (20 ml) y tolueno (80 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en tetrahydrofurano, 28 ml, 84 mmol) a lo largo de 1 h, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre -10 y -15°C. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de ácido hidrocórico concentrado (20 g) y hielo (80 g), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml) y se concentraron a presión reducida para dar 14,4 g de 1-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)etanona en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,55 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

1-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)etanona (11,5 g, 60 mmol) se disolvió en acetato de etilo (45 ml), y se añadió una solución de bromo (9,6 g, 60,0 mmol) (30 ml) a lo largo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 30°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la fase orgánica se concentró a presión reducida para dar 16,7 g de un aceite rojizo que contenía aproximadamente 10% de metilcetona de partida y ~10% de cetona dibromada.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,20 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,80 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

Etapa F: Preparación de 1-[4-[4-[(5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona

Una mezcla de 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidin-carbotioamida (es decir, el producto del Ejemplo 8, Etapa C) (1,7 g, 5,0 mmol) y 2-bromo-1-[(5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]etanona (es decir, el producto del Ejemplo 12, Etapa E) (1,35 g, 5 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar el producto del título en forma de una goma de color amarillo pálido. El análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) mostró que el producto del título era aproximadamente 95% puro y contenía el (R)-enantiómero en un exceso de enantiómero de aproximadamente 98%.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,0 (q, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 13

Preparación de 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Compuesto de Referencia 217)

Etapa A: Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]piridina

A una solución de tioisonicotinamida (0,5 g, 3,6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (25 ml) se añadió 2-cloro-1-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)etanona (0,807 g, 3,6 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó después hasta a 100°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía líquida de presión media utilizando 2% de metanol en cloroformo como eluyente para dar 0,7 g de compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,5 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 5,8 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,8 (d, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)piridina

A una solución de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]piridina (es decir, el producto del Ejemplo 13, Etapa A) (0,60 g, 1,95 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió bromuro de bencilo (0,670 g, 3,90 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido que precipitó se filtró y se secó. El sólido se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió borohidruro de sodio (0,072 g, 1,95 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con solución acuosa 1,5 N de ácido hidroclicórico, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de presión media utilizando 3% de metanol en cloroformo como eluyente para dar 0,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,03-3,1 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,25-4,32 (m, 2H), 5,76-5,79 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,34-7,48 (m, 10H), 7,72 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina hidroclicuro

A una solución de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)piridina (es decir, el producto del Ejemplo 13, Etapa B) (0,400 g, 0,99 mmol) en dicloroetano (10 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,286 g, 1,99 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (10 ml), y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con 50% de éter de petróleo en acetato de etilo y el sólido formado se filtró y secó para dar 0,25 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,50-2,55 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 3H), 3,86-3,91 (m, 3H), 5,73-5,78 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 9,47 (s, 2H).

Etapa D: Preparación de 1-[4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]-2-[5-metil-3-

(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona

A una solución de 4-[4-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-2-tiazolil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina hidrocloreto (es decir, el producto del Ejemplo 13, Etapa C) (0,250 g, 0,720 mmol) y ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-acético (0,150 g, 0,720 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,138 g, 0,720 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,024 g, 0,177 mmol) y trietilamina (0,145 g, 1,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía líquida de presión media utilizando metanol al 3% en cloroformo como eluyente para dar 200 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,3 (s, 3H), 2,71-2,75 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,74-3,88 (m, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,71-5,76 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,3-7,38 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 14

Preparación de 1-[4-[4-[(5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-*N*-[2,5-dimetilfenil]carboxamida (Compuesto de Referencia 343)

Etapa A: Preparación de 4-ciano-*N*-(2,5-dimetilfenil)piperidincarboxamida

Una solución de 4-cianopiperidina (11,0 g, 100 mmol) en éter dietílico (350 ml) se enfrió a 0°C con un baño de agua helada. Se añadió una solución de isocianato de 2,5-dimetilfenilo (14,7 g, 100 mmol) en éter dietílico (50 ml) a la mezcla de reacción a lo largo de 30 minutos para dar un precipitado espeso. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con éter dietílico y se secaron al aire para dar 25,3 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco, que funde a 187-190°C.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,95 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 6,10 (br s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,37 (m, 1H).

Etapa B: Preparación de *N*-(2,5-dimetilfenil)-4-tiocarbamoilpiperidin-carboxamida

Una mezcla de 4-ciano-*N*-(2,5-dimetilfenil)piperidincarboxamida (es decir, el producto del Ejemplo 14, Etapa A) (12,75 g, 49,6 mmol) de hidrosulfuro de sodio hidrato (11,1 g, 150 mmol) y dietilamina hidrocloreto (10,9 g, 100 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión verde espesa resultante se añadió gota a gota en agua con hielo (600 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar 12,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color canela que se descomponía a 155-156°C.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,67 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,95 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H).

Etapa C: Preparación de 1-[4-[4-[(5*R*)-4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-*N*-[2,5-dimetilfenil]carboxamida

Una mezcla de *N*-(2,5-dimetilfenil)-4-tiocarbamoilpiperidin-carboxamida (es decir, el producto del Ejemplo 14, Etapa B) (291 mg, 1,0 mmol) y 409 (es decir, el producto del Ejemplo 12, Etapa E) (268 mg, 1,0 mmol) en acetona (10 ml) se agitó en vórtex durante 16 h y después se calentó a 45°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se trató con bicarbonato de sodio sólido (168 mg, 2,0 mmol), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido. La muestra se disolvió en acetato de metilo (2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente y a continuación a 0°C para dar 220 mg de cristales incoloros que fundían a 120-125°C. Una segunda preparación se cristalizó en el seno de metanol para dar prismas grandes que fundían a 121-124°C.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,15 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,12 (br s, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 15

Preparación de 2-(3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona (Compuesto de Referencia 409)

Etapa A: Preparación de 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol

A una solución de 13,8 g (200 mmol) de 1,2,4-triazol en una mezcla de agua (150 ml) y diclorometano (20 ml) se añadió simultáneamente hidróxido de sodio (48 g de solución acuosa al 50%, 600 mmol) en agua (50 ml) y bromo

(65,0 g, 406 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriado con un baño de hielo durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión blanca espesa resultante se acidificó con ácido hidroclicórico 6 N (40 ml, 240 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo, y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró en un embudo Buchner, y el sólido recogido se secó al aire durante 5 días para dar 41,92 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco puro que fundía a 213-217°C.

Etapa B: Preparación de ácido 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-acético

Una solución de 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol (es decir, el producto del Ejemplo 15, Etapa A) (4,54 g, 20,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se trató con carbonato de potasio (5,0 g) y bromoacetato de etilo (4,52 g, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se filtró, se lavó con agua, ácido hidroclicórico 1 N y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó (MgSO₄). La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6,19 g de compuesto éster en forma de un aceite de color amarillo pálido. El compuesto éster en tetrahydrofurano (40 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 N (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con ácido hidroclicórico 6 N (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter (200 ml), y la fase orgánica separada se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 6,38 g del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se trituró con cloruro de *n*-butilo caliente (100 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dar 3,77 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que fundía a 147-152°C.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 5,00 (s, 2H).

Etapa C: Preparación de 2-(3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona

Una mezcla de ácido 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-acético (es decir, el producto del Ejemplo 15, Etapa B) (430 mg, 1,51 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El cloruro de ácido en bruto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió a una solución de 4-[4-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-piperidina hidroclicoruro (preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 10, Etapa F) (585 mg, 1,52 mmol) y trietilamina (1 ml) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido hidroclicórico 1 N, cloruro de sodio acuoso y se secó (MgSO₄). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de presión media para dar 338 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco que fundía a 185-189°C.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,90 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 16

Preparación de 2-(3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]etanona (Compuesto de Referencia 410)

Etapa A: Preparación de 3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol

A una solución de ácido hidroclicórico acuoso concentrado (50 ml) en un baño de hielo (50 ml) se añadió 3,5-diamino-1,2,4-triazol (2,10 g, 21,2 mmol) y nitrito de sodio (4,4 g, 63,7 mmol) secuencialmente a lo largo de un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 2,75 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro adecuado para su uso en reacciones posteriores.

Etapa B: Preparación de ácido 3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-acético

Una solución de 3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol (es decir, el producto del Ejemplo 16, Etapa A) (2,75 g, 19,6 mmol) en etanol (25 ml) se trató con carbonato de potasio (2,0 g) y bromoacetato de etilo (4,52 g, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron (MgSO₄). La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3,69 g de compuesto éster en forma de un aceite de color amarillo pálido. El compuesto éster en tetrahydrofurano (75 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 N (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con ácido hidroclicórico 1 N (35 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter (200 ml), y la fase orgánica separada se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 2,51 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 4,96 (s, 2H).

Etapa C: Preparación de 2-(3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-etanona

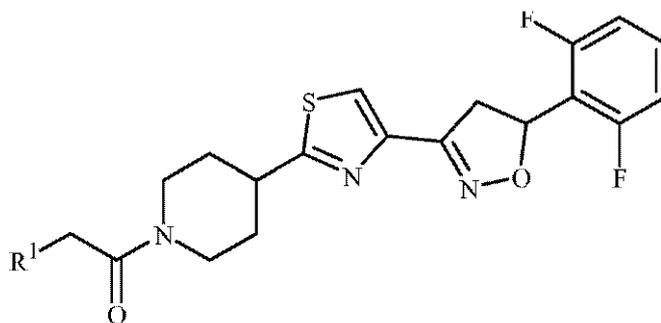
5 Una mezcla de ácido 3,5-dicloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-acético (es decir, el producto del Ejemplo 16, Etapa B) (114 mg, 0,58 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El cloruro de ácido en bruto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió a una solución de 4-[4-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]-2-tiazolil]piperidina hidrocioruro (196 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,5 ml) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido hidroclórico 1 N, cloruro de sodio acuoso y se secó (MgSO₄). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de presión media para dar 80 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco que fundía a 147-150°C.

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,89 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,08 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,67 (s, 1H).

15 Mediante los procedimientos descritos en el presente documento, junto con procedimientos conocidos en la técnica, se puede preparar el siguiente compuesto.

La invención incluye el siguiente compuesto de componente (a).

Tabla 1A

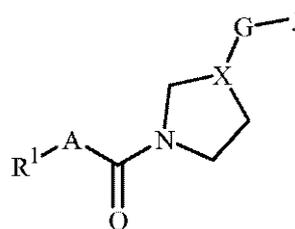


R¹

5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il

20

Tabla 5

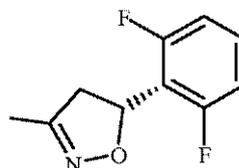


R¹ es 5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il; A es CH₂; X es X¹; G es G-1**

(continuación)

J

J-29-9

** Sustituyente R^{3a} en G-1 es H. J-29-9 es

5 Formulación/Utilidad

Una mezcla o compuesto de esta invención se usará generalmente para proporcionar ingredientes activos fungicidas en composiciones, es decir, formulaciones, con al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, que sirven como vehículo. Los ingredientes de la formulación o composición se seleccionan para que sean consistentes con las propiedades físicas de los ingredientes activos, modo de aplicación y factores medioambientales tales como tipo de tierra, humedad y temperatura.

Las mezclas del componente (a) (1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona, *N*-óxidos o sales de los mismos) con el componente (b) (p. ej., seleccionados de (b1) a (b46) y sus sales como se ha descrito anteriormente) y/o uno o más compuestos o agentes biológicamente activos (es decir, insecticidas, otros fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y otros agentes biológicos) pueden ser formulados en varias formas, que incluyen:

- (i) componente (a), componente (b) y/o uno o más compuestos o agentes biológicamente activos se pueden formular por separado y aplicarse por separado o aplicarse simultáneamente en una relación en peso apropiada, p. ej., como una mezcla en un tanque; o
- (ii) componente (a), componente (b) y/o uno o más compuestos o agentes biológicamente activos se pueden formular juntos en la proporción en peso apropiada.

Las formulaciones útiles incluyen composiciones tanto líquidas como sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (que incluyen concentrados emulsionables), suspensiones, emulsiones (que incluyen microemulsiones y/o suspoemulsiones) y similares, que opcionalmente pueden ser espesadas en geles. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas son concentrados soluble, concentrado en suspensión, suspensión en cápsula, emulsión concentrada, microemulsión y suspo-emulsión. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas son concentrado emulsionable, concentrado microemulsionable, concentrado dispersable y dispersión en aceite.

Los tipos generales de composiciones sólidas son polvos, pulverizados, gránulos, aglomerados, grumos, pastillas, comprimidos, películas rellenas (que incluye revestimientos de semillas) y similares, que pueden ser dispersables en agua ("humectables") o solubles en agua. Las películas y revestimientos formados a partir de soluciones formadoras de película o suspensiones fluidas son particularmente útiles para el tratamiento de semillas. El ingrediente activo puede ser (micro)encapsulado y formado adicionalmente en una suspensión o formulación sólida; alternativamente, la formulación completa del ingrediente activo puede ser encapsulada (o "recubierta"). La encapsulación puede controlar o retrasar la liberación del ingrediente activo. Un gránulo emulsionable combina las ventajas tanto de una formulación de concentrado emulsionable como de una formulación granulada seca. Las composiciones de alta resistencia se usan principalmente como intermedios de la formulación adicional.

Las formulaciones pulverizables se extienden normalmente en un medio adecuado antes de la pulverización. Tales formulaciones líquidas y sólidas se formulan para ser diluidas fácilmente en el medio de pulverización, habitualmente agua. Los volúmenes de pulverización pueden variar desde aproximadamente uno a varios miles de litros por hectárea, pero lo más normal es que estén en el intervalo desde aproximadamente diez a varios cientos de litros por hectárea. Las formulaciones pulverizables pueden ser mezclas en un tanque con agua u otro medio adecuado para el tratamiento foliar por aplicación aérea o terrestre, o para la aplicación al medio de crecimiento de la planta. Las formulaciones líquidas y secas se pueden dosificar directamente en sistemas de riego por goteo o dosificadas en el surco durante la siembra. Las formulaciones líquidas y sólidas pueden ser aplicadas sobre semillas de cultivos y otra vegetación deseada como tratamientos de semillas antes de sembrar para proteger las raíces en desarrollo y otras partes subterráneas de la planta y/o el follaje mediante absorción sistémica.

Las formulaciones contendrán normalmente cantidades eficaces de ingrediente activo, diluyente y tensioactivo dentro de los siguientes intervalos aproximados que suman hasta 100 por ciento en peso.

Porcentaje en Peso

	Ingrediente Activo	Diluyente	Tensioactivo
Gránulos, comprimidos y pulverizados dispersables en agua y solubles en agua	0,001-90	0-99,999	0-15
Dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones en aceite (incluidos los Concentrados Emulsionables)	1-50	40-99	0-50
Polvos	1-25	70-99	0-5
Gránulos y Aglomerados	0,001-99	5-99,999	0-15
Composiciones de Alta Resistencia	90-99	0-10	0-2

Diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tales como bentonita, montmorilonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de cinc, almidón, dextrina, azúcares (p. ej. lactosa, sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato de sodio, y sulfato de sodio. Los diluyentes sólidos típicos se describen en Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2ª Ed., Dorland Books, Caldwell, Nueva Jersey.

Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, *N,N*-dimetilalcanoamidas (p. ej., *N,N*-dimetilformamida), limoneno, dimetilsulfóxido, *N*-alquilpirrolidonas (p. ej. *N*-metilpirrolidinona), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, poli(propilenglicol), carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (p. ej., aceites minerales blancos, parafinas normales, isoparafinas), alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, triacetina, hidrocarburos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquilbencenos, alquilnaftalenos, cetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, acetatos tales como acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, otros ésteres tales como ésteres de lactato alquilados, ésteres dibásicos y γ -butirolactona, y alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, alcohol isopropílico, *n*-butanol, alcohol isobutílico, *n*-hexanol, 2-etilhexanol, *n*-octanol, decanol, alcohol isodecílico, isooctadecanol, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol oleílico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, diacetona alcohol y alcohol bencílico. Los diluyentes líquidos también incluyen ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados e insaturados (normalmente C₆-C₂₂), tales como semillas de plantas y aceites de frutos (p. ej. aceites de oliva, ricino, semilla de lino, sésamo, grano (maíz), cacahuete, girasol, grano de uva, cártamo, semilla del algodón, soja, colza, coco y semilla de palma), grasas de origen animal (p. ej., sebo de vaca, sebo de cerdo, manteca de cerdo, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado) y mezclas de los mismos. Los diluyentes líquidos también incluyen ácidos grasos alquilados (p. ej., metilados, etilados, butilados) en donde los ácidos grasos pueden obtenerse por hidrólisis de ésteres de glicerol de origen vegetal y animal y se pueden purificar por destilación. Diluyentes líquidos típicos se describen en Marsden, Solvents Guide, 2ª Ed., Interscience, Nueva York, 1950.

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

Los tensioactivos pueden clasificarse como no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los tensioactivos no iónicos útiles para las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a: alcoxilatos de alcohol tales como alcoxilatos de alcohol basados en alcoholes naturales y sintéticos (que pueden ser ramificados o lineales) y preparados a partir de los alcoholes y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos; etoxilatos de amina, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados tales como aceites etoxilados de soja, ricino y semilla de colza; alcoxilados de alquilfenol tales como etoxilados de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecilfenol (preparados a partir de fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); polímeros de bloques preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloques inversos donde los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno; ácidos grasos etoxilados; ésteres y aceites grasos etoxilados; ésteres metílicos etoxilados; triestirilfenol etoxilado (incluidos los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados basados en lanolina, ésteres polietoxilados tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilado, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados y ésteres de ácidos grasos de glicerol polietoxilados; otros derivados de sorbitán tales como ésteres de sorbitán; tensioactivos poliméricos tales como copolímeros aleatorios, copolímeros de bloques, resinas de resina de PEG (polietilenglicol), polímeros de injerto o peine y polímeros en estrella; polietilenglicoles (PEG); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; tensioactivos basados en silicona; y derivados del azúcar tales como ésteres de sacarosa, poliglicósidos de alquilo, y polisacáridos de alquilo.

Los tensioactivos aniónicos útiles incluyen, pero no se limitan a: ácidos alquil-aril-sulfónicos y sus sales; alcohol

carboxilado o etoxilatos de alquilfenol; derivados de difenil-sulfonato; lignina y derivados de lignina tales como ligno-sulfonatos; ácidos maleicos o succínicos o sus anhídridos; olefin-sulfonatos; fosfato-ésteres tales como fosfato-ésteres de alcoxilados de alcohol, fosfato-ésteres de alcoxilatos de alquilfenol y fosfato-ésteres de etoxilatos de estirilfenol; tensioactivos basados en proteínas; derivados de sarcosina; éter-sulfato de estiril-fenol; sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos; sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados; sulfatos de alcoholes; sulfatos de alcoholes etoxilados; sulfonatos de aminas y amidas tales como *N,N*-alquiltauratos; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno y dodecil- y tridecil-benzenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno y alquil-naftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinamatos; y sulfosuccinatos y sus derivados tales como sales dialquil-sulfosuccinato.

Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen pero no se limitan a: amidas y amidas etoxiladas; aminas tales como *N*-alquil-propanodiaminas, tripropilentriaminas y dipropilentetraminas, y aminas etoxiladas, di-aminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); sales de aminas tales como acetatos de amina y sales de diamina; sales de amonio cuaternario tales como sales cuaternarias, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de amina tales como óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxietyl)-alquilamina.

También son útiles para las presentes composiciones las mezclas de tensioactivos no iónicos y aniónicos o mezclas de tensioactivos no iónicos y catiónicos. Los tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos y sus usos recomendados se describen en diversas referencias publicadas que incluyen McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, ediciones anuales Americana e Internacional publicadas por McCutcheon Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely y Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964; y A. S. Davidson y B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Séptima Edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1987.

Las composiciones de esta invención pueden contener también auxiliares de formulación y aditivos, conocidos por los expertos en la técnica como ayudas de formulación (algunos de los cuales se puede considerar que también funcionan como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o tensioactivos). Tales auxiliares y aditivos de formulación pueden controlar: pH (tampones), espumación durante el procesamiento (antiespumantes tales como poliorganosiloxanos), sedimentación de ingredientes activos (agentes de suspensión), viscosidad (espesantes tixotrópicos), crecimiento microbiano en contenedor (antimicrobianos), productos de congelación (anticongelantes), color (colorantes/dispersiones de pigmentos), lavado (formadores de película o adhesivos), evaporación (retardadores de la evaporación), y otros atributos de formulación. Los formadores de película incluyen, por ejemplo, poli(acetatos de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo), copolímero de poli(vinilpirrolidona)-acetato de vinilo, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de poli(alcohol vinílico) y ceras. Ejemplos de auxiliares de formulación y aditivos incluyen los enumerados en el Volumen 2 de McCutcheon: Functional Materials, ediciones anuales Internacional y Norteamericana, publicadas por Mc-Cutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y la publicación PCT WO 03/024222.

El compuesto (a) y cualquier otro de los ingredientes activos se incorporan normalmente en las presentes composiciones disolviendo el ingrediente activo en un disolvente o moliendo en un diluyente líquido o seco. Las soluciones, incluidos los concentrados emulsionables, se pueden preparar simplemente mezclando los ingredientes. Si el disolvente de una composición líquida destinada para su uso como un concentrado emulsionable es inmisible en agua, normalmente se agrega un emulsionante para emulsionar el disolvente que contiene principio activo tras la dilución con agua. Las suspensiones de ingredientes activos, con diámetros de partícula de hasta 2.000 μm se pueden moler en húmedo utilizando molinos de medios para obtener partículas con diámetros medios inferiores a 3 μm . Las suspensiones acuosas pueden transformarse en concentrados de suspensión acabados (véase, por ejemplo, el documento U.S. 3.060.084) o procesarse adicionalmente mediante secado por pulverización para formar gránulos dispersables en agua. Las formulaciones secas requieren habitualmente procesos de molienda en seco, que producen diámetros medios de partícula en el intervalo de 2 a 10 μm . Los polvos y pulverizados se pueden preparar mezclando y habitualmente triturando (tal como con un molino de martillo o un molino de energía fluida). Los gránulos y aglomerados se pueden preparar pulverizando el material activo sobre soportes aglomerados preformados o mediante técnicas de aglomeración. Véase Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, pág. 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1963, pág. 8-57 y siguientes, y el documento WO 91/13546. Los aglomerados se pueden preparar como se describe en el documento U.S. 4.172.714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua se pueden preparar como se enseña en los documentos U.S. 4.144.050, U.S. 3.920.442 y DE 3.246.493. Los comprimidos pueden prepararse como se enseña en los documentos U.S. 5.180.587, U.S. 5.232.701 y U.S. 5.208.030. Las películas se pueden preparar como se enseña en los documentos G.B. 2.095.558 y U.S. 3.299.566.

Para obtener más información en relación con la técnica de la formulación, véase T.S. Woods, "The Formulator's Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture" en Pesticide Chemistry, y Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks y T. R. Roberts, Eds. Proceedings of the 9º International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pág. 120-133. Véase también el documento U.S. 3.235.361, Col. 6, línea 16 hasta la Col. 7, línea 19 y los Ejemplos 10-41; U.S. 3.309.192, Col. 5, línea 43 hasta la Col. 7, línea 62 y Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; U.S. 2.891.855, Col. 3, línea 66 hasta Col. 5, línea 17 y Ejemplos 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York,

1961, pág. 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8ª Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, Reino Unido, 2000.

- 5 En los siguientes Ejemplos, todos los porcentajes están en peso y todas las formulaciones se preparan de manera convencional. Los números de compuesto se refieren a los compuestos de la Tabla A del Índice. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica que utiliza la descripción anterior puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos deben ser interpretados como meramente ilustrativos y no limitativos de la descripción de ninguna manera. Los porcentajes están en peso excepto cuando se indique lo contrario.

Ejemplo A de referencia

Concentrado de Alta Resistencia

Compuesto 3	50,0%
Folpet	48,5%
Aerogel de sílice	0,5%
Sílice fina amorfa sintética	1,0%

10 Ejemplo B de referencia

Pulverizado humectable

Compuesto 3	50,0%
Hidróxido de cobre	15,0%
Polietilenglicoléter de dodecifenol	2,0%
Ligninsulfonato de sodio	4,0%
Silicoaluminato de sodio	6,0%
Montmorillonita (calcínada)	23,0%

Ejemplo C de referencia

Gránulo

Compuesto 149	8,0%
Fluopicolide	2,0%
Gránulos de atapulgita (materia baja en volátiles, 0,71/0,30 mm; tamices estándares U.S. N.º 25-50)	90,0%

Ejemplo D de referencia

Aglomerado extruido

Compuesto 2	13,0%
Cimoxanilo	12,0%
Sulfato de sodio anhidro	10,0%
Ligninsulfonato de calcio en bruto	5,0%
Alquilnaftalensulfonato de sodio	1,0%
Bentonita de calcio/magnesio	59,0%

Ejemplo E de referencia

Concentrado emulsionable

Compuesto 3	5,0%
Azoxistrobina	5,0%
Hexoleato de polioxietilensorbitol	20,0%
Éster metílico de ácido graso C ₆ -C ₁₀	70,0%

Ejemplo F de referencia

Microemulsión

Compuesto 391	4,0%
Piraclostrobina	1,0%
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	30,0%
Alquilpoliglucósido	30,0%
Monooleato de glicerilo	15,0%
Agua	20,0%

Ejemplo G de referencia

Tratamiento de la semilla

Compuesto 114	10,00%
Fosetil-aluminio	10,00%
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	5,00%
Cera ácida de lignito	5,00%
Ligninsulfonato de calcio	1,00%
Copolímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
Alcohol estearílico (POE 20)	2,00%
Poliorganosilano	0,20%
Tinte colorante rojo	0,05%
Agua	65,75%

- 5 Los fungicidas del componente (b) se seleccionan entre amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, boscalida, clorotalonilo, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanilo, ciproconazol, ditianona, difenoconazol, dimetomorfo, etaboxam, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fluazinam, fluopicolide, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, iprovalicarb, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamida, metalaxil, metalaxil-M, metconazol, metiram, pentiopirad, ácido fosforoso y sales, picoxistrobina, propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, piraclostrobina, quinoxifeno, tebuconazol, triadimenol, trifloxistrobina, valifenalato y zoxamida.
- 10 Las mezclas específicamente preferidas (los números de compuesto se refieren a compuestos en la Tabla A del Índice) se seleccionan del grupo: compuesto 214 y amisulbrom, compuesto 214 y azoxistrobina, compuesto 214 y bentiavalicarb, compuesto 214 y boscalida, compuesto 214 y clorotalonilo, compuesto 214 y oxiclورو de cobre, compuesto 214 y sales de cobre tales como sulfato de cobre e hidróxido de cobre, compuesto 214 y ciazofamida, compuesto 214 y cimoxanilo, compuesto 214 y ciproconazol, compuesto 214 y difenoconazol, compuesto 214 y dimetamorfo, compuesto 214 y ditianona, compuesto 214 y epoxiconazol, compuesto 214 y etaboxam, compuesto 214 y famoxadona, compuesto 214 y fenamidona, compuesto 214 y fluazinam, compuesto 214 y fluopicolide, compuesto 214 y flusilazol, compuesto 214 y folpet, compuesto 214 y fosetil-aluminio, compuesto 214 y kresoxim-metilo, compuesto 214 y mancozeb, compuesto 214 y mandipropamida, compuesto 214 y metalaxil, compuesto 214 y metalaxil-M, compuesto 214 y metconazol, compuesto 214 y metiram, compuesto 214 y pentiopirad, compuesto

214 y ácido fosforoso y sales, compuesto 214 y picoxistrobina, compuesto 214 y propamocarb, compuesto 214 y propiconazol, compuesto 214 y propineb, compuesto 214 y proquinazid, compuesto 214 y piraclostrobina, compuesto 214 y quinoxifeno, compuesto 214 y tebuconazol, compuesto 214 y triadimenol, compuesto 214 y trifloxistrobina, compuesto 214 y valifenalato, compuesto 214 y zoxamida.

- 5 El compuesto del componente (a) y sus combinaciones con los compuestos del componente (b) y/o uno o más compuestos o agentes biológicamente activos se pueden aplicar a plantas transformadas genéticamente para expresar proteínas tóxicas para plagas de invertebrados (tales como delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*). El efecto de los compuestos de control de plagas invertebrados exógenamente aplicados de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas de toxina expresadas.
- 10 Las referencias generales para estos protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen The Pesticide Manual, 13ª Edición, C.D.S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 y The BioPesticide Manual, 2ª Edición, L.G. Copping, Ed., British Crop Consejo de Protección, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.
- 15 La Tabla A1 enumera combinaciones específicas de un compuesto de componente (b) con el componente (a) ilustrativo de las mezclas, composiciones y procedimientos de la presente invención. La primera columna de la Tabla A1 enumera el compuesto específico de componente (b) (p. ej., "amisulbrom" en la primera línea). La segunda, tercera y cuarta columnas de la Tabla A1 enumera intervalos de relaciones en peso para las tasas a las que el compuesto del componente (b) se aplica normalmente con relación al componente (a) (p. ej., "60:1 a 1:6" de amisulbrom con relación al componente (a) en peso). Así, por ejemplo, la primera línea de la Tabla A1 describe específicamente la combinación de amisulbrom con el componente (a) se aplica normalmente en una relación en peso entre 60:1 y 1:6. Las líneas restantes de la Tabla A1 deben interpretarse de manera similar.
- 20

Tabla A1

Componente (b)	Típica relación en peso	Relación en peso más típica	La más típica relación en peso
Amisulbrom	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	12:1 a 2:1
Azoxistrobina	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
Bentiavalicarb	22:1 a 1:12	7:1 a 1:4	4:1 a 1:2
Boscalida	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
Clorotalonilo	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
Oxicloruro de cobre	2.250:1 a 4:1	750:1 a 10:1	480:1 a 54:1
Sales de cobre tales como sulfatos de cobre e hidróxido de cobre	1.200:1 a 1:2	400:1 a 2:1	60:1 a 7:1
Ciazofamida	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
Cimoxanilo	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	14:1 a 2:1
Ciproconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
Difenoconazol	45:1 a 1:12	15:1 a 1:4	6:1 a 1:2
Dimetomorfo	90:1 a 1:2	30:1 a 2:1	24:1 a 4:1
Ditianona	150:1 a 1:2	50:1 a 3:1	40:1 a 7:1
Epoxiconazol	37:1 a 1:12	12:1 a 1:4	10:1 a 2:1
Etaboxam	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
Famoxadona	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
Fenamidona	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
Fluazinam	225:1 a 1:2	75:1 a 2:1	30:1 a 6:1
Fluopicolide	37:1 a 1:6	12:1 a 1:2	9:1 a 2:1
Flusilazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
Folpet	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1

Componente (b)	Típica relación en peso	Relación en peso más típica	La más típica relación en peso
Fosetyl-aluminio	2.250:1 a 5:1	750:1 a 15:1	240:1 a 40:1
Iprovalicarb	90:1 a 1:3	30:1 a 1:1	18:1 a 3:1
Kresoxim-metilo	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
Mancozeb	1.800:1 a 2:1	600:1 a 4:1	180:1 a 20:1
Mandipropamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
Metalaxil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
Metalaxil-M	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
Metconazol	30:1 a 1:6	10:1 a 1:2	8:1 a 2:1
Metiram	1.500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
Pentiopirad	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
Ácido fosforoso y sales	1.500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
Picoxistrobina	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
Propiconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
Propineb	450:1 a 2:1	150:1 a 5:1	90:1 a 14:1
Proquinazid	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
Piraclostrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
Quinoxifeno	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
Tebuconazol	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
Triadimenol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
Trifloxistrobina	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
Valifenalato	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
Zoxamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1

Las composiciones del componente (a) con el componente (b) pueden mezclarse adicionalmente con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos que incluye insecticidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, protectores herbicidas, reguladores del crecimiento tales como inhibidores de la muda de insectos y estimulantes del enraizamiento, quimioesterilizadores, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de la alimentación, nutrientes de las plantas, otros compuestos biológicamente activos o bacterias, virus u hongos entomopatógenos para formar un pesticida multi-componente que proporciona un espectro aún más amplio de protección agrícola. Así, la presente invención también se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz como fungicida de una mezcla del componente (a) con el componente (b) y una cantidad biológicamente eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional y puede comprender además al menos uno de entre un tensioactivo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Los otros compuestos o agentes biológicamente activos se pueden formular también por separado en composiciones que comprenden al menos uno de entre un tensioactivo, diluyente sólido o líquido. Para las composiciones de la presente invención, se pueden formular uno o más compuestos o agentes biológicamente activos junto con uno o ambos de los componentes (a) y (b) para formar una premezcla, o uno o más compuestos o agentes biológicamente activos formulados separadamente de los componentes (a) y (b) y las formulaciones combinadas entre sí antes de la aplicación (p. ej., en un tanque de pulverización) o, alternativamente, aplicadas sucesivamente.

Ejemplos de tales compuestos o agentes biológicamente activos con los que se pueden formular composiciones del componente (a) con componente (b) son: insecticidas tales como abamectina, acefato, acetamiprid, acetoprol, aldicarb, amidoflomet, amitraz, avermectina, azadiractina, azinós-metilo, bifentrina, bifenazato, bistriflurón, buprofezina, carbofurano, cartap, quinometionato, clorfenapir, clorfluazurón, clorantraniliprol, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida, 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida, 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida, clorpirifós, clorpirifós-metilo, clorobencilato, cromafenoza, clotianidina, ciflometofen, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cihexatina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafenturón, diazinón, dicofol, dieldrina, dienoclor, diflubenzurón,

dimeflutrina, dimetoato, dinotefurán, diofenolán, emamectina, endosulfán, esfenvalerato, etiprol, etoxazol, fenamifós, fenazaquin, óxido de fenbutaestán, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenpiroximato, fenvalerato, fipronil, flonicamida, flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim, flufenoxurón, fonofós, halofenozid, hexaflumurón, hexitiazox, hidrametilnona, imiciafós, imidacloprid, indoxacarb, isofenfós, lufenurón, malatión, metaflumizona, metaldehído, metamidofós, metidación, metomilo, metopreno, metoxicloro, metoxifenocida, metoflutrina, monocrotofós, nitenpiram, nitiazina, novalurón, noviflumurón, oxamilo, paratión, paratión-metilo, permetrina, forato, fosalone, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofós, proflutrina, propargita, protrifenbute, pimetrozina, pirafluprol, piretrina, piridabén, piridalil, pirifluquinazón, piriprol, piriproxifen, rotenona, rianodina, spinetoram, espinosad, espiridiclofeno, espiromesifeno, spirotetramat, sulprofós, tebufenozida, tebufenpirad, teflubenzurón, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfón, triflumurón; nematocidas tales como aldicarb, imiciafós, oxamilo y fenamifós; bactericidas tales como estreptomycin; acaricidas tales como amitraz, quinometionato, clorobencilato, cienopirafen, cihexatina, dicofol, dienocloro, etoxazol, fenazaquin, óxido de fenbutaestán, fenpropatrina, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridabeno y tebufenpirad; y agentes biológicos que incluyen bacterias entomopatógenas, tales como *Bacillus thuringiensis* subesp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subesp. *kurstaki*, y las delta endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (p. ej., Cellcap, MPV, MPVII); hongos entomopatógenos, tales como el hongo muscardino verde; y virus entomopatógeno que incluye baculovirus, virus nucleopolihedro (NPV) tal como HzNPV, AfNPV; y virus de la granulosis (GV) tal como CpGV.

Las mezclas de esta invención y sus composiciones pueden aplicarse a plantas transformadas genéticamente para expresar proteínas tóxicas para plagas de invertebrados (tales como delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*). El efecto de las mezclas fungicidas exógenamente aplicadas de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas de toxina expresadas.

Las referencias generales para los protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen The Pesticide Manual, 13ª Edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 y The BioPesticide Manual, 2ª Edición, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.

Para las realizaciones donde se utilizan una o más de estas diversas parejas de mezcla, la relación en peso de estas diversas parejas de mezcla (en total) frente a la mezcla del componente (a) con el componente (b) está normalmente entre 1:100 y 3.000:1. De importancia son las relaciones en peso entre 1:30 y 300:1 (por ejemplo, las relaciones entre 1:1 y 30:1). Será evidente que la inclusión de estos componentes adicionales puede expandir el espectro de enfermedades controladas más allá del espectro controlado por una mezcla del componente (a) con el componente (b).

De importancia es una realización de composición en donde los gránulos de una composición sólida que comprende el compuesto (a) se mezclan con gránulos de una composición sólida que comprende el componente (b). Estas mezclas pueden mezclarse adicionalmente con gránulos que comprenden protectores agrícolas adicionales. Alternativamente, dos o más protectores agrícolas (p. ej., el compuesto de componente (a), un compuesto de componente (b), un protector agrícola distinto del componente (a) o (b)) se pueden combinar en la composición sólida de un conjunto de gránulos, que se mezcla después con uno o más conjuntos de gránulos de las composiciones sólidas que comprenden uno o más protectores agrícolas adicionales. Estas mezclas de gránulos pueden estar de acuerdo con la descripción general de la mezcla de gránulos de la publicación de Patente PCT WO 94/24861 o más preferiblemente la mezcla homogénea de gránulos que enseña la patente de EE.UU. 6.022.552.

Las composiciones de esta invención son útiles como agentes de control de las enfermedades de las plantas. Por lo tanto, la presente invención comprende además un procedimiento para controlar enfermedades de plantas causadas por patógenos fúngicos de las plantas que comprenden aplicar a la planta o a parte de la misma a proteger, o a la semilla de la planta o a la unidad de propagación vegetativa a proteger, una cantidad eficaz de una mezcla de la invención o una composición fungicida que comprende dicha mezcla.

El control de la enfermedad de las plantas se logra habitualmente aplicando una cantidad eficaz de una mezcla de esta invención, normalmente como una composición formulada, ya sea antes o después de la infección, a la parte de la planta a proteger, tal como las raíces, tallos, follaje, fruto, semillas, tubérculos o bulbos, o al medio (tierra o arena) en el que están creciendo las plantas a proteger. Las mezclas se pueden aplicar también a las semillas para proteger las semillas y las plántulas que se desarrollan a partir de las semillas. Las mezclas se pueden aplicar también a través de agua de riego para tratar las plantas.

Las tasas de aplicación para estas mezclas y composiciones de esta invención pueden estar influenciadas por muchos factores del entorno y deben determinarse en las condiciones reales de uso. El follaje puede protegerse normalmente cuando se tratan con una tasa de desde menos que aproximadamente 1 g/ha hasta aproximadamente 5.000 g/ha de ingredientes activos. Semillas y plántulas pueden protegerse normalmente cuando la semilla se trata con una tasa desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 g por kilogramo de semilla; y las unidades de propagación vegetativa (p. ej., cortes y tubérculos) se pueden proteger normalmente cuando la unidad de propagación se trata con una tasa desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 g por kilogramo de

unidad de propagación.

Las mezclas y/o composiciones de esta invención proporcionan control de enfermedades causadas por un amplio espectro de patógenos fúngicos de las plantas en las clases Basidiomyceto, Ascomyceto, Oomyceto y Deuteromyceto. Son eficaces para controlar un amplio espectro de enfermedades de las plantas, patógenos foliares de cultivos que incluyen: cultivos de granos de cereales como trigo, cebada, avena, centeno, triticale, arroz, maíz, sorgo y mijo; cultivo de viñedos tales como uvas de mesa y de vino; cultivos de campo tales como colza oleaginosa (canola), girasol; remolacha azucarera, caña de azúcar, soja, cacahuete (maní), tabaco, alfafa, trébol, lespedeza, trébol y arveja; frutos de pomos, como manzana, pera, manzanas silvestres, níspero japonés, mayhaw y membrillo; frutas de hueso como melocotones, cerezas, ciruelas, albaricoques, nectarinas y almendras; cítricos tales como limones, limas, naranjas, pomelos, mandarinas (tangerinas) y naranjo chino; hortalizas de raíz y tuberculo y cultivos de campo (y su follaje) tal como alcachofa, remolacha de jardín y azucarera, zanahoria, mandioca, jengibre, ginseng, rábano picante, chirivía, patata, rábano, colinabo, batata, nabo y ñame; hortalizas de bulbo tales como ajo, puerro, cebolla y chalote; hortalizas de hoja como la rúcula (roquette), apio, apio, berro, endivia (escarola), hinojo, lechuga arropollada y romana, perejil, achicoria (achicoria roja), ruibarbo, espinaca y acelga; hortalizas de hoja Brassica (col) tal como brócoli, brócoli rabe (grelo), coles de Bruselas, repollo, col china, coliflor, berza, col rizada, nabo sueco, mostaza y verduras; hortalizas leguminosas (suculentas o secas) como el altramuz, el frijol (*Phaseolus spp.*) (incluida la haba común, el frijol, alubia de Lima, judías blancas, judía pinta, judía verde, haba cochinerita, frijol Tepary y el frijol de cera), judía (*Vigna spp.*) (incluidas la judía adzuki, el dólico espárrago, el frijol Carita, el catjang, la habichuela china, el caupí, el guisante crowder, el frijol de la polilla, el frijol mungo, el frijol del arroz, el guisante del sur, el frijol urdano y el frijol Yardlong), haba (fava), garbanzo (garbanzo), guar, judía sable, judía Lablab, lenteja y guisante (*Pisum spp.*) (incluidos guisantes enanos, guisantes comestibles en vaina, guisante inglés, guisante forrajero, guisante de jardín, guisante verdes, tirabeques, guisantes dulces, guandú y soja); hortalizas afrutadas como la berenjena, cereza de tierra (*Physalis spp.*), pepino y pimienta (incluidos pimienta morrón, ají picante, pimienta de cocinar, pimienta, pimienta dulce, tomatillo y tomate); hortalizas de cucurbitáceas como Chayote (fruto), waxgourd chino (melón conservador de China), melón de cidra, pepino, pepinillo, porongo comestible (que incluye hyotan, cucuzza, hechima y okra chino), *Momordica spp.* (que incluye la manzana balsamo, la pera balsamo, el melón amargo y el pepino chino), el melón de Almizcle (incluidos cantalupo y calabaza), calabacín de verano y de invierno (incluidas calabacín, calabaza, calabacín Hubbard, la calabaza bellota, la calabaza espagueti) y la sandía; bayas tal como la mora (incluidas bingleberry, mora de Boysen, zarzamora, lowberry, mora de Marion, zarza olalia y zarza de Young), mora azul, arándano agrio, pasa de Corinto, baya del saúco, grosella espinosa, arándano, mora-frambuesa, frambuesa y fresa; frutos de cáscara arbóreos tales como almendra, hayuco, nuez de Brasil, nuez de nogal ceniciento, castaña de cajú, castaña, chinquapin, avellana napolitana (avellana), nuez de nogal americano, nuez de macadamia, pacana y nuez; frutas tropicales y otros cultivos como bananas, plátanos, mangos, cocos, papaya, guayaba, aguacate, lichi, ágave, café, cacao, caña de azúcar, palma aceitera, sésamo, semilla del árbol del caucho y especias; cultivos de fibra como algodón, lino y cáñamo; céspedes (que incluye césped de estación cálida y fría) tal como pasto rastrero, pasto azul de Kentucky, pasto de San Agustín, festuca alta y césped Bermuda.

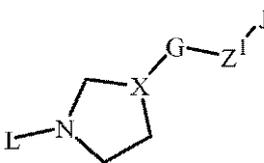
Estos patógenos incluyen: Oomicetos, que incluye enfermedades de *Phytophthora* tales como *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* y *Phytophthora capsici*, enfermedades de *Pythium* como *Pythium aphanidermatum* y enfermedades en la familia Peronosporaceae tales como *Plasmopara viticola*, *Peronospora spp.* (incluidas *Peronospora tabacina* y *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora spp.* (incluida la *Pseudoperonospora cubensis*) y *Bremia lactucae*; Ascomicetos, incluidas las enfermedades de *Alternaria*, como *Alternaria solani* y *Alternaria brassicae*, enfermedades de *Guignardia* como *Guignardia bidwelli*, enfermedades de *Venturia* tal como *Venturia inaequalis*, enfermedades de *Septoria* tal como *Septoria nodorum* y *Septoria tritici*, enfermedades del oidio tales como *Erysiphe spp.* (incluidas *Erysiphe graminis* y *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea* y *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, enfermedades de *Botrytis* tales como *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, enfermedades de *Sclerotinia* tales como *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, enfermedades de *Helminthosporium* tales como *Helminthosporium tritici repentis*, *Pyrenophora teres*, enfermedades de la antracnosis tales como *Glomerella* o *Colletotrichum spp.* (tal como *Colletotrichum graminicola* y *Colletotrichum orbiculare*), y *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomicetos, incluidas las enfermedades de la roya causadas por *Puccinia spp.* (tal como *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* y *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* y *Phakopsora pachyrhizi*; otros patógenos que incluyen *Rhizoctonia spp.* (tal como *Rhizoctonia solani* y *Rhizoctonia oryzae*); enfermedades de *Fusarium* tal como *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* y *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* y *Cercospora beticola*; *Rutstroemia floccosum* (también conocida como *Sclerotinia homoeocarpa*) y otros géneros y especies estrechamente relacionados con estos patógenos. Además de su actividad fungicida, las composiciones o combinaciones también tienen actividad contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae* y otras especies relacionadas.

Las mezclas de fungicidas pueden proporcionar un control de la enfermedad significativamente mejor de lo que podría predecirse en función de la actividad de los componentes individuales. Este sinergismo ha sido descrito como "la acción cooperativa de dos componentes de una mezcla, de manera que el efecto total es mayor o más prolongado que la suma de los efectos de los dos (o más) tomados independientemente" (véase Tames, P. M. L., Neth J. Plant Pathology, (1964), 70, 73-80).

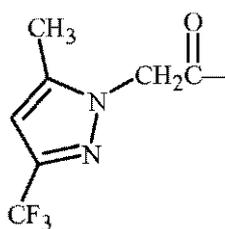
Se proporcionan composiciones según esta invención que comprenden proporciones de componente (a) y componente (b) que son especialmente útiles para controlar enfermedades fúngicas particulares. Estas composiciones se consideran especialmente útiles para controlar Oomycetes (tales como *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi*, *Phytophthora capsici*, *Pythium aphanidermatum*, *Plasmopara viticola*, *Peronospora tabacina*, *Peronospora parasitica*, *Pseudoperonospora cubensis* y *Bremia lactucae*).

Los siguientes Ensayos demuestran la eficacia de control de mezclas de esta invención sobre patógenos específicos. El control de la enfermedad proporcionada por las mezclas no se limita, sin embargo, a las especies de hongos patógenos de ejemplo. Véase la Tabla A del Índice para las descripciones de compuestos de Fórmula 1. Los estereocentros están marcados como R (derecho) y S (izquierdo) basados en el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La Tabla A del Índice enumera el peso molecular de la mayor abundancia isotópica del ion padre (M+1) formado por la adición de H⁺ (peso molecular de 1) a la molécula, observado por espectrometría de masas utilizando ionización química a presión atmosférica (AP⁺).

Tabla A del Índice



Los grupos L se definen como se ilustra más adelante.



L-1

Compuesto	L	X	G	Z ¹ -J	AP ⁺ (M+1)
214	L-1	X ¹	G-1	4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil [Nota 22], [Nota 23] y [Nota 24]	540

[Nota 22]: El P.f. del compuesto 214 era de 125-128°C cuando el compuesto se preparaba por el procedimiento del Ejemplo 12, Etapa F, con la excepción de que se utilizó metanol en lugar de etanol como disolvente de reacción y después de la dilución de la mezcla de reacción con agua, el compuesto 214 precipitó en el seno de la mezcla de reacción, se recogió y se dejó secar.

[Nota 23]: El P.f. del compuesto 214 era de 130-135°C cuando el compuesto se preparaba según los procedimientos descritos en el presente documento y después se recristalizó a partir del procedimiento.

[Nota 24]: Un experto en la técnica reconoce que "4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolilo" es equivalente a "5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazol".

Ejemplos biológicos de la invención

Protocolo general para preparar composiciones de ensayo para los Ensayos A-B: 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (BAS600), fenamidona, fluopicolide, pentiopirad y quinoxifeno se obtuvieron como materiales no formulados de calidad técnica. Azoxistrobina, benthiovalicarb, boscalida, clorotalonilo, hidróxido de cobre, ciazofamida, cimoxanilo, dimetomorfo, etaboxam, famoxadona, fluazinam, folpet, fosetil-aluminio, iprovalicarb, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamida, mefenoxam, propamocarb, proquinazid, piraclostrobina y trifloxistrobina se obtuvieron como productos formulados comercializados bajo las marcas comerciales Amistar®, Benthiovalicard®, Endura®, Bravo®, Weatherstik®, Kocide®, Ranman®, Curzate®, Acrobat®, Guardian®, Famoxate®, Shirilan®, Phaltan®, Aliette®, Melody®, kresoxim-metil®, Manzate®, Revus®, Ridomil Gold®, Previcur®, Talius®, Headline® y Flint®, respectivamente. El compuesto 214 se formuló como una dispersión en aceite que contenía una mezcla de hexaoleato de sorbitol 40 POE (polioxietileno), trioleato de sorbitán 20 POE y

tensioactivos de resina de alquil-PEG en un vehículo líquido que consistía en un éster metílico de ácido graso C18 destilado. Los materiales no formulados se disolvieron primero en acetona y después se suspendieron a la concentración deseada (en ppm) en acetona y agua purificada (mezcla 50/50 en volumen) que contenía 250 ppm del tensioactivo Trem® 014 (ésteres de alcohol polihidroxilado). Los materiales formulados se dispersaron en suficiente agua para dar la concentración deseada, y a la suspensión no se añadió ni disolvente orgánico ni tensioactivo. Las mezclas de ensayo resultantes se utilizaron entonces en los Ensayos A-B. La pulverización de una mezcla de ensayo de 200 ppm hasta el punto de escorrentía sobre las plantas de ensayo era el equivalente de una tasa de 500 g/ha. Los ensayos se repitieron tres veces y los resultados se informaron como el promedio de las tres repeticiones.

La presencia de un efecto sinérgico entre dos ingredientes activos se estableció con la ayuda de la ecuación de Colby (véase Colby, S. R. "Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", Weeds, (1967), 15, 20-22) :

$$p = A + B - \left[\frac{A \times B}{100} \right]$$

Utilizando el procedimiento de Colby, la presencia de una interacción sinérgica entre dos ingredientes activos se establece calculando primero la actividad prevista, p, de la mezcla basada en actividades de los dos componentes aplicados individualmente. Si p es menor que el efecto establecido experimentalmente, se ha producido sinergismo. En la ecuación anterior, A es la actividad fungicida en control porcentual de un componente aplicado solo a la tasa x. El término B es la actividad fungicida en el control porcentual del segundo componente aplicado a la tasa y. La ecuación estima p, la actividad fungicida esperada de la mezcla de A a la tasa x con B a la tasa y si sus efectos son estrictamente aditivos y no se ha producido ninguna interacción.

Ensayo A

La mezcla de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de tomate. Al día siguiente las plántulas se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal del tizón tardío del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h, y después se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 4 días, tiempo después del cual se hicieron valoraciones de la enfermedad.

Ensayo B

La mezcla de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía en plántulas de pepino. Al día siguiente, se inocularon las plántulas con una suspensión de esporas de *Pseudoperonospora cubensis* (el agente causal del mildiú lanoso del pepino) y se incubaron en atmósfera saturada a 20°C durante 24 h, y se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 6 días, después de cuyo tiempo se hicieron valoraciones de la enfermedad.

Los resultados de los Ensayos A a B se dan en las Tablas A-P. Cada tabla corresponde a un conjunto de evaluaciones realizadas conjuntamente al mismo tiempo. En cada tabla, una calificación de 100 indica un 100% de control de la enfermedad y una calificación de 0 indica que no hay control de la enfermedad (en relación con los controles). Las columnas con la etiquetada de "Observ." indican el promedio de los resultados observados a partir de tres repeticiones. Las columnas con la etiqueta de "Esp." indican el valor esperado para cada mezcla de tratamiento utilizando la ecuación de Colby.

Tabla M

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Azoxistrobina, Bentiavalicarb, Clorotalonilo, Hidróxido de cobre, Fosetil-aluminio, Iprovalicarb, y Piraclostrobina en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildiú Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	-	0	0	-	0	-
0,00001	-	0	0	-	0	-
0,0001	-	0	7	-	0	-
0,001	-	0	44	-	16	-
0,01	-	0	98	-	83	-

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Azoxistrobina, Bentiavalicarb, Clorotalonilo, Hidróxido de cobre, Fosetil-aluminio, Iprovalicarb, y Piraclostrobina en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,1	-	0	100	-	100	-
0	-	0,08	7	-	0	-
0	azoxistrobina	0,4	29	-	0	-
0	azoxistrobina	2	56	-	70	-
0	azoxistrobina	10	90	-	100	-
0	azoxistrobina	40	100	-	100	-
0,001	azoxistrobina	0,08	21	48	8	16
0,001	azoxistrobina	0,4	22	60	17	16
0,001	azoxistrobina	2	53	75	85	74
0,001	azoxistrobina	10	100	94	100	100
0,001	azoxistrobina	40	100	100	100	100
0,01	azoxistrobina	0,08	69	99	75	83
0,01	azoxistrobina	0,4	94	99	64	83
0,01	azoxistrobina	2	100	99	98	95
0,01	azoxistrobina	10	100	100	100	100
0,01	azoxistrobina	40	100	100	100	100
0	bentiavalicarb	0,08	21	-	0	-
0	bentiavalicarb	0,4	82	-	75	-
0	bentiavalicarb	2	100	-	100	-
0	bentiavalicarb	10	100	-	100	-
0	bentiavalicarb	40	100	-	100	-
0,001	bentiavalicarb	0,08	29	56	0	16
0,001	bentiavalicarb	0,4	100	90	81	79
0,001	bentiavalicarb	2	100	100	100	100
0,001	bentiavalicarb	10	100	100	100	100
0,001	bentiavalicarb	40	100	100	100	100
0,01	bentiavalicarb	0,08	95	99	73	83
0,01	bentiavalicarb	0,4	100	100	99	96
0,01	bentiavalicarb	2	100	100	100	100

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Azoxistrobina, Bentiavalicarb, Clorotalonilo, Hidróxido de cobre, Fosetil-aluminio, Iprovalicarb, y Piraclostrobina en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildú Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,01	bentiavalicarb	10	100	100	100	100
0,01	bentiavalicarb	40	100	100	100	100
0	clorotalonilo	0,08	14	-	0	-
0	clorotalonilo	0,4	14	-	0	-
0	clorotalonilo	2	21	-	0	-
0	clorotalonilo	10	100	-	70	-
0	clorotalonilo	40	100	-	71	-
0,001	clorotalonilo	0,08	36	52	0	16
0,001	clorotalonilo	0,4	28	52	0	16
0,001	clorotalonilo	2	36	56	0	16
0,001	clorotalonilo	10	92	100	62	74
0,001	clorotalonilo	40	100	100	95	75
0,01	clorotalonilo	0,08	82	99	75	83
0,01	clorotalonilo	0,4	70	99	79	83
0,01	clorotalonilo	2	86	99	72	83
0,01	clorotalonilo	10	100	100	75	95
0,01	clorotalonilo	40	100	100	99	95
0	hidróxido de cobre	2	22	-	0	-
0	hidróxido de cobre	10	36	-	0	-
0	hidróxido de cobre	40	50	-	0	-
0	hidróxido de cobre	200	71	-	29	-
0	hidróxido de cobre	500	77	-	37	-
0,001	hidróxido de cobre	2	56	56	0	16
0,001	hidróxido de cobre	10	61	64	0	16
0,001	hidróxido de cobre	40	84	72	26	16
0,001	hidróxido de cobre	200	71	83	52	40
0,001	hidróxido de cobre	500	82	87	64	47
0,01	hidróxido de cobre	2	88	99	47	83
0,01	hidróxido de cobre	10	80	99	47	83

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Azoxistrobina, Bentiavalicarb, Clorotalonilo, Hidróxido de cobre, Fosetil-aluminio, Iprovalicarb, y Piraclostrobina en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,01	hidróxido de cobre	40	74	99	47	83
0,01	hidróxido de cobre	200	71	100	47	88
0,01	hidróxido de cobre	500	85	100	47	89
0	fosetil-aluminio	10	0	-	0	-
0	fosetil-aluminio	40	0	-	0	-
0	fosetil-aluminio	200	50	-	0	-
0	fosetil-aluminio	1.000	99	-	68	-
0	fosetil-aluminio	2.000	100	-	73	-
0,001	fosetil-aluminio	10	29	44	47	16
0,001	fosetil-aluminio	40	58	44	0	16
0,001	fosetil-aluminio	200	90	72	33	16
0,001	fosetil-aluminio	1.000	99	100		
0,001	fosetil-aluminio	2.000	100	100	67	78
0,01	fosetil-aluminio	10	92	98	52	83
0,01	fosetil-aluminio	40	99	98	75	83
0,01	fosetil-aluminio	200	100	99	90	83
0,01	fosetil-aluminio	1.000	100	100	100	94
0,01	fosetil-aluminio	2.000	100	100	100	95
0	iprovalicarb	0,08	0	-	0	-
0	iprovalicarb	0,4	21	-	0	-
0	iprovalicarb	2	74	-	0	-
0	iprovalicarb	10	98	-	99	-
0	iprovalicarb	40	100	-	100	-
0,001	iprovalicarb	0,08	36	44	0	16
0,001	iprovalicarb	0,4	54	56	0	16
0,001	iprovalicarb	2	79	85	0	16
0,001	iprovalicarb	10	100	99	100	99
0,001	iprovalicarb	40	100	100	100	100
0,01	iprovalicarb	0,08	82	98	71	83

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Azoxistrobina, Bentiavalicarb, Clorotalonilo, Hidróxido de cobre, Fosetil-aluminio, Iprovalicarb, y Piraclostrobina en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,01	iprovalicarb	0,4	79	99	64	83
0,01	iprovalicarb	2	99	100	58	83
0,01	iprovalicarb	10	100	100	100	100
0,01	iprovalicarb	40	100	100	100	100
0	piraclostrobina	0,08	15	-	0	-
0	piraclostrobina	0,4	35	-	0	-
0	piraclostrobina	2	63	-	68	-
0	piraclostrobina	10	90	-	100	-
0	piraclostrobina	40	94	-	100	-
0,001	piraclostrobina	0,08	42	52	0	16
0,001	piraclostrobina	0,4	79	63	40	16
0,001	piraclostrobina	2	65	79	62	73
0,001	piraclostrobina	10	82	94	100	100
0,001	piraclostrobina	40	95	96	100	100
0,01	piraclostrobina	0,08	94	99	60	83
0,01	piraclostrobina	0,4	94	99	60	83
0,01	piraclostrobina	2	95	99	95	95
0,01	piraclostrobina	10	99	100	100	100
0,01	piraclostrobina	40	92	100	100	100

Tabla N

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Cimoxanilo, Dimetomorfo, Fluazinam, Folpet, Mancozeb, Mandipropamida y Propamocarb en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y el Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	-	0	30	-	15	-
0,00001	-	0	8	-	23	-
0,0001	-	0	38	-	31	-
0,001	-	0	56	-	21	-
0,01	-	0	99	-	73	-

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Cimoxanilo, Dimetomorfo, Fluazinam, Folpet, Mancozeb, Mandipropamida y Propamocarb en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y el Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,1	-	0	100	-	100	-
0	cimoxanilo	0,04	44	-	15	-
0	cimoxanilo	2	46	-	0	-
0	cimoxanilo	10	100	-	0	-
0	cimoxanilo	40	100	-	0	-
0	cimoxanilo	200	100	-	21	-
0,001	cimoxanilo	0,04	67	75	0	33
0,001	cimoxanilo	2	72	76	15	21
0,001	cimoxanilo	10	100	100	0	21
0,001	cimoxanilo	40	100	100	15	21
0,001	cimoxanilo	200	100	100	0	38
0,01	cimoxanilo	0,04	96	99	89	77
0,01	cimoxanilo	2	96	99	83	73
0,01	cimoxanilo	10	100	100	65	73
0,01	cimoxanilo	40	100	100	85	73
0,01	cimoxanilo	200	100	100	79	78
0	dimetomorfo	0,08	31	-	52	-
0	dimetomorfo	0,4	62	-	54	-
0	dimetomorfo	2	95	-	88	-
0	dimetomorfo	10	88	-	100	-
0	dimetomorfo	40	100	-	100	-
0,001	dimetomorfo	0,08	62	70	16	62
0,001	dimetomorfo	0,4	62	83	0	64
0,001	dimetomorfo	2	88	98	80	91
0,001	dimetomorfo	10	78	95	100	100
0,001	dimetomorfo	40	97	100	100	100
0,01	dimetomorfo	0,08	94	99	39	87
0,01	dimetomorfo	0,4	89	99	70	87
0,01	dimetomorfo	2	94	100	94	97

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Cimoxanilo, Dimetomorfo, Fluazinam, Folpet, Mancozeb, Mandipropamida y Propamocarb en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y el Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,01	dimetomorfo	10	88	100	100	100
0,01	dimetomorfo	40	99	100	100	100
0	fluazinam	0,04	23	-	56	-
0	fluazinam	2	71	-	89	-
0	fluazinam	10	99	-	98	-
0	fluazinam	40	99	-	100	-
0	fluazinam	200	100	-	100	-
0,001	fluazinam	0,04	75	66	8	65
0,001	fluazinam	2	90	87	75	92
0,001	fluazinam	10	97	100	100	98
0,001	fluazinam	40	100	99	100	100
0,001	fluazinam	200	100	100	99	100
0,01	fluazinam	0,04	95	99	75	88
0,01	fluazinam	2	97	100	90	97
0,01	fluazinam	10	100	100	100	99
0,01	fluazinam	40	100	100	100	100
0,01	fluazinam	200	100	100	100	100
0	folpet	0,04	0	-	0	-
0	folpet	2	8	-	0	-
0	folpet	10	31	-	44	-
0	folpet	40	46	-	74	-
0	folpet	200	93	-	87	-
0,001	folpet	0,04	16	56	0	21
0,001	folpet	2	23	59	0	21
0,001	folpet	10	44	70	65	56
0,001	folpet	40	51	76	87	79
0,001	folpet	200	87	97	86	90
0,01	folpet	0,04	85	99	31	73
0,01	folpet	2	86	99	75	73

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Cimoxanilo, Dimetomorfo, Fluazinam, Folpet, Mancozeb, Mandipropamida y Propamocarb en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y el Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,01	folpet	10	75	99	86	85
0,01	folpet	40	65	99	89	93
0,01	folpet	200	95	100	99	97
0	mancozeb	0,04	23	-	0	-
0	mancozeb	2	24	-	0	-
0	mancozeb	10	66	-	36	-
0	mancozeb	40	100	-	92	-
0	mancozeb	200	100	-	100	-
0,001	mancozeb	0,04	31	66	69	21
0,001	mancozeb	2	60	66	49	21
0,001	mancozeb	10	77	85	49	50
0,001	mancozeb	40	100	100	95	93
0,001	mancozeb	200	100	100	100	100
0,01	mancozeb	0,04	92	99	93	73
0,01	mancozeb	2	100	99	86	73
0,01	mancozeb	10	98	99	88	82
0,01	mancozeb	40	99	100	99	98
0,01	mancozeb	200	100	100	95	100
0	mandipropamida	0,08	80	-	86	-
0	mandipropamida	0,4	97	-	100	-
0	mandipropamida	2	99	-	100	-
0	mandipropamida	10	100	-	100	-
0	mandipropamida	40	100	-	100	-
0,001	mandipropamida	0,08	96	91	79	89
0,001	mandipropamida	0,4	93	99	100	100
0,001	mandipropamida	2	95	99	100	100
0,001	mandipropamida	10	98	100	100	100
0,001	mandipropamida	40	100	100	100	100
0,01	mandipropamida	0,08	98	100	97	96

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Cimoxanilo, Dimetomorfo, Fluazinam, Folpet, Mancozeb, Mandipropamida y Propamocarb en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y el Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0,01	mandipropamida	0,4	95	100	100	100
0,01	mandipropamida	2	100	100	100	100
0,01	mandipropamida	10	100	100	100	100
0,01	mandipropamida	40	100	100	100	100
0	propamocarb	10	0	-	46	-
0	propamocarb	40	0	-	31	-
0	propamocarb	200	0	-	86	-
0	propamocarb	1.000	38	-	99	-
0	propamocarb	5.000	92	-	100	-
0,001	propamocarb	10	38	56	72	57
0,001	propamocarb	40	51	56	76	45
0,001	propamocarb	200	56	56	88	89
0,001	propamocarb	1.000	92	73	100	99
0,001	propamocarb	5.000	98	96	100	100
0,01	propamocarb	10	97	99	93	85
0,01	propamocarb	40	95	99	93	81
0,01	propamocarb	200	97	99	100	96
0,01	propamocarb	1.000	99	99	99	100
0,01	propamocarb	5.000	100	100	100	100

Tabla O

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Etaboxam, Fluopicolide, Fenamidona, Pentiopirad, y Quinoxifeno en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	-	0	0	-	0	-
0,00001	-	0	22	-	0	-
0,0001	-	0	7	-	0	-
0,001	-	0	22	-	24	-
0,01	-	0	98	-	88	-
0,1	-	0	100	-	100	-

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Etaboxam, Fluopicolide, Fenamidona, Pentiopirad, y Quinoxifeno en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	etaboxam	0,016	22	-	0	-
0	etaboxam	0,08	15	-	0	-
0	etaboxam	0,4	95	-	41	-
0	etaboxam	2	87	-	100	-
0	etaboxam	10	100	-	100	-
0,001	etaboxam	0,016	22	40	0	24
0,001	etaboxam	0,08	33	34	0	24
0,001	etaboxam	0,4	67	96	0	56
0,001	etaboxam	2	91	90	100	100
0,001	etaboxam	10	96	100	100	100
0,01	etaboxam	0,016	84	99	58	88
0,01	etaboxam	0,08	99	99	53	88
0,01	etaboxam	0,4	100	100	66	93
0,01	etaboxam	2	100	100	100	100
0,01	etaboxam	10	100	100	100	100
0	fluopicolide	0,08	7	-	0	-
0	fluopicolide	0,4	0	-	0	-
0	fluopicolide	2	90	-	83	-
0	fluopicolide	10	100	-	100	-
0	fluopicolide	40	100	-	100	-
0,001	fluopicolide	0,08	22	28	9	24
0,001	fluopicolide	0,4	69	22	33	24
0,001	fluopicolide	2	85	92	87	87
0,001	fluopicolide	10	100	100	100	100
0,001	fluopicolide	40	100	100	100	100
0,01	fluopicolide	0,08	99	99	79	88
0,01	fluopicolide	0,4	100	98	71	88
0,01	fluopicolide	2	100	100	95	98
0,01	fluopicolide	10	100	100	100	100
0,01	fluopicolide	40	100	100	100	100

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Etaboxam, Fluopicolide, Fenamidona, Pentiopirad, y Quinoxifeno en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	fenamidona	0,08	22	-	0	-
0	fenamidona	0,4	30	-	0	-
0	fenamidona	2	99	-	85	-
0	fenamidona	10	100	-	100	-
0	fenamidona	40	100	-	100	-
0,001	fenamidona	0,08	30	40	0	24
0,001	fenamidona	0,4	74	45	0	24
0,001	fenamidona	2	92	99	91	89
0,001	fenamidona	10	100	100	100	100
0,001	fenamidona	40	100	100	100	100
0,01	fenamidona	0,08	99	99	80	88
0,01	fenamidona	0,4	94	99	76	88
0,01	fenamidona	2	100	100	97	98
0,01	fenamidona	10	100	100	100	100
0,01	fenamidona	40	100	100	100	100
0	pentopirad	0,4	0	-	0	-
0	pentopirad	2	22	-	0	-
0	pentopirad	10	7	-	0	-
0	pentopirad	40	15	-	0	-
0	pentopirad	200	7	-	16	-
0,001	pentopirad	0,4	65	22	16	24
0,001	pentopirad	2	22	40	0	24
0,001	pentopirad	10	61	28	0	24
0,001	pentopirad	40	70	34	0	24
0,001	pentopirad	200	48	28	40	36
0,01	pentopirad	0,4	100	98	66	88
0,01	pentopirad	2	100	99	63	88
0,01	pentopirad	10	99	99	68	88
0,01	pentopirad	40	100	99	63	88
0,01	pentopirad	200	98	99	94	90

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Etaboxam, Fluopicolide, Fenamidona, Pentiopirad, y Quinoxifeno en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	quinoxifeno	0,4	0	-	0	-
0	quinoxifeno	2	7	-	0	-
0	quinoxifeno	10	7	-	0	-
0	quinoxifeno	40	0	-	0	-
0	quinoxifeno	200	0	-	0	-
0,001	quinoxifeno	0,4	7	22	0	24
0,001	quinoxifeno	2	49	28	0	24
0,001	quinoxifeno	10	68	28	0	24
0,001	quinoxifeno	40	76	22	0	24
0,001	quinoxifeno	200	53	22	0	24
0,01	quinoxifeno	0,4	99	98	47	88
0,01	quinoxifeno	2	100	99	47	88
0,01	quinoxifeno	10	93	99	17	88
0,01	quinoxifeno	40	100	98	16	88
0,01	quinoxifeno	200	100	98	0	88

Tabla P

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Ciazofamida, Valifenalato, Boscalida, Famoxadona, Kresoxim-metilo, Trifloxistrobina y Proquinazid en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	-	0	24	-	37	-
0,00001	-	0	8	-	31	-
0,0001	-	0	17	-	16	-
0,001	-	0	39	-	63	-
0,01	-	0	94	-	68	-
0,1	-	0	100	-	100	-
0	ciazofamida	0,016	25	-	43	-
0	ciazofamida	0,08	52	-	57	-
0	ciazofamida	0,4	58	-	100	-
0	ciazofamida	2	100	-	100	-

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Ciazofamida, Valifenalato, Boscalida, Famoxadona, Kresoxim-metilo, Trifloxistrobina y Proquinazid en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildiu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	ciazofamida	10	100	-	100	-
0,001	ciazofamida	0,016	8	54	72	78
0,001	ciazofamida	0,08	38	71	82	84
0,001	ciazofamida	0,4	84	74	100	100
0,001	ciazofamida	2	95	100	100	100
0,001	ciazofamida	10	100	100	100	100
0,01	ciazofamida	0,016	94	95	90	82
0,01	ciazofamida	0,08	95	100	98	100
0,01	ciazofamida	0,4	96	100	99	100
0,01	ciazofamida	2	100	100	100	100
0,01	ciazofamida	10	100	100	100	100
0	valifenalato	0,016	8	-	31	-
0	valifenalato	0,08	8	-	16	-
0	valifenalato	0,4	8	-	16	-
0	valifenalato	2	32	-	53	-
0	valifenalato	10	99	-	100	-
0,001	valifenalato	0,016	17	44	67	74
0,001	valifenalato	0,08	24	44	64	68
0,001	valifenalato	0,4	32	44	68	68
0,001	valifenalato	2	72	59	78	82
0,001	valifenalato	10	99	99	95	100
0,01	valifenalato	0,016	81	94	92	78
0,01	valifenalato	0,08	72	100	95	100
0,01	valifenalato	0,4	75	100	94	100
0,01	valifenalato	2	93	100	90	100
0,01	valifenalato	10	99	100	99	100
0	boscalida	0,04	25	-	68	-
0	boscalida	2	0	-	0	-
0	boscalida	10	0	-	0	-

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Ciazofamida, Valifenalato, Boscalida, Famoxadona, Kresoxim-metilo, Trifloxistrobina y Proquinazid en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	boscalida	40	17	-	0	-
0	boscalida	200	32	-	0	-
0,001	boscalida	0,04	8	54	31	88
0,001	boscalida	2	21	39	16	63
0,001	boscalida	10	25	39	21	63
0,001	boscalida	40	17	49	0	63
0,001	boscalida	200	25	59	0	63
0,01	boscalida	0,04	63	95	93	90
0,01	boscalida	2	62	100	91	100
0,01	boscalida	10	68	100	76	100
0,01	boscalida	40	70	100	73	100
0,01	boscalida	200	71	100	0	100
0	famoxadona	0,04	100	-	100	-
0	famoxadona	2	32	-	21	-
0	famoxadona	10	93	-	72	-
0	famoxadona	40	98	-	100	-
0	famoxadona	200	100	-	100	-
0,001	famoxadona	0,04	65	100	0	100
0,001	famoxadona	2	90	59	47	71
0,001	famoxadona	10	84	96	60	90
0,001	famoxadona	40	100	99	100	100
0,001	famoxadona	200	100	100	100	100
0,01	famoxadona	0,04	83	100	95	100
0,01	famoxadona	2	81	100	95	100
0,01	famoxadona	10	95	100	96	100
0,01	famoxadona	40	100	100	100	100
0,01	famoxadona	200	100	100	100	100
0	kresoxim-metilo	0,04	8	-	9	-
0	kresoxim-metilo	2	32	-	9	-

ES 2 642 573 T3

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Ciazofamida, Valifenalato, Boscalida, Famoxadona, Kresoxim-metilo, Trifloxistrobina y Proquinazid en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildiu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	kresoxim-metilo	10	86	-	30	-
0	kresoxim-metilo	40	96	-	37	-
0	kresoxim-metilo	200	100	-	100	-
0,001	kresoxim-metilo	0,04	17	44	31	66
0,001	kresoxim-metilo	2	39	59	16	66
0,001	kresoxim-metilo	10	85	92	75	74
0,001	kresoxim-metilo	40	99	98	93	76
0,001	kresoxim-metilo	200	100	100	100	100
0,01	kresoxim-metilo	0,04	90	94	90	71
0,01	kresoxim-metilo	2	87	100	92	100
0,01	kresoxim-metilo	10	94	100	95	100
0,01	kresoxim-metilo	40	99	100	100	100
0,01	kresoxim-metilo	200	100	100	100	100
0	trifloxistrobina	0,04	0	-	0	-
0	trifloxistrobina	2	0	-	0	-
0	trifloxistrobina	10	72	-	16	-
0	trifloxistrobina	40	38	-	89	-
0	trifloxistrobina	200	25	-	100	-
0,001	trifloxistrobina	0,04	38	39	63	63
0,001	trifloxistrobina	2	38	39	39	63
0,001	trifloxistrobina	10	39	83	68	68
0,001	trifloxistrobina	40	25	62	83	96
0,001	trifloxistrobina	200	52	54	100	100
0,01	trifloxistrobina	0,04	62	94	89	68
0,01	trifloxistrobina	2	87	100	85	100
0,01	trifloxistrobina	10	62	100	83	100
0,01	trifloxistrobina	40	82	100	93	100
0,01	trifloxistrobina	200	87	100	98	100
0	proquinazid	0,04	17	-	0	-

Efectos Observados y Esperados de Compuesto 214 solo y en mezclas con Ciazofamida, Valifenalato, Boscalida, Famoxadona, Kresoxim-metilo, Trifloxistrobina y Proquinazid en el control del Tizón Tardío del Tomate (TLB) y del Mildíu Lanoso del Pepino (CDM)						
Tasa de Aplicación (ppm) del Compuesto 214	Componente (b)	Tasa de Aplicación (ppm) del Componente (b)	TLB		CDM	
			Observ.	Esp.	Observ.	Esp.
0	proquinazid	2	0	-	0	-
0	proquinazid	10	8	-	0	-
0	proquinazid	40	8	-	0	-
0	proquinazid	200	17	-	0	-
0,001	proquinazid	0,04	55	49	0	63
0,001	proquinazid	2	17	39	0	63
0,001	proquinazid	10	8	44	0	63
0,001	proquinazid	40	25	44	31	63
0,001	proquinazid	200	25	49	9	63
0,01	proquinazid	0,04	77	95	24	68
0,01	proquinazid	2	81	100	37	100
0,01	proquinazid	10	96	100	47	100
0,01	proquinazid	40	82	100	58	100
0,01	proquinazid	200	96	100	72	100

5 Las tablas M-P muestran composiciones de la presente invención que comprenden mezclas del compuesto (a) con una variedad de compuestos de componente (b) que demuestran control sinérgico del tizón tardío del tomate y del mildíu lanoso del pepino. Como el control no puede exceder el 100%, el aumento por encima de la actividad fungicida esperada puede ser mayor cuando los componentes separados del ingrediente activo por sí solos están a tasas de aplicación que proporcionan considerablemente menos que el control del 100%. La sinergia puede no ser evidente a bajas tasas de aplicación donde los componentes individuales del ingrediente activo por sí solos tienen poca actividad. Sin embargo, en algunos casos se observó alta actividad para combinaciones en donde los ingredientes activos individuales por separado a las mismas tasas de aplicación no tenían esencialmente actividad. Como se demostró anteriormente, esta invención proporciona un procedimiento ventajoso para combatir las enfermedades del tizón tardío del tomate (*Phytophthora infestans*) y del mildíu lanoso del pepino (*Pseudoperonospora cubensis*).

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición fungicida que comprende:

5 (a) al menos un compuesto seleccionado de 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona, su enantiómero o una mezcla de los mismos, *N*-óxidos, y sus sales; y

10 (b) al menos un compuesto fungicida adicional seleccionado entre amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, boscalida, clorotalonilo, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanilo, ciproconazol, ditianona, difenoconazol, dimetomorfo, etaboxam, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fluazinam, fluopicolide, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, iprovalicarb, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropilamid, metalaxil, metalaxil-M, metconazol, metiram, pentiopirad, ácido fosforoso y sales, picoxistrobina, propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, piraclostrobina, quinoxifeno, tebuconazol, triadimenol, trifluoxistrobina, valifenalato, y zoxamida.

15 2. Una composición fungicida de la reivindicación 1, en donde el componente (b) se selecciona de azoxistrobina, bentiavalicarb, clorotalonilo, dimetomorfo, ditianona, difenoconazol, famoxadona, folpet, fluazinam, fosetil-aluminio, mancozeb, mandipropamida, metalaxil, metalaxil-M, ácido fosforoso y sales del mismo, y zoxamida.

3. Una composición fungicida de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el componente (a) es 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-etanona.

20 4. Una composición fungicida de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el componente (a) es una mezcla racémica de 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona y su enantiómero.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido.

25 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la relación en peso de componente (a) frente a componente (b) es de 125:1 a 1:125.

7. Un procedimiento para controlar una enfermedad de una planta causada por un patógeno fúngico de la planta que comprende aplicar a la planta o a parte de la misma, o a la semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.