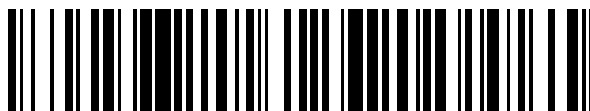


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 302**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 239/28 (2006.01)

C07C 233/66 (2006.01)

A01N 35/08 (2006.01)

A01N 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2014 PCT/EP2014/063895**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15003951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2014 E 14734144 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 3019476**

54 Título: **Carboxamidas de anillo de 4 miembros utilizadas como nematicidas**

30 Prioridad:

08.07.2013 EP 13175632

10.07.2013 EP 13175940

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

19.04.2018

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)

Schwarzwaldallee 215

4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

O'SULLIVAN, ANTHONY, CORNELIUS;

MONDIERE, RÉGIS, JEAN, GEORGES;

LOISELEUR, OLIVIER;

SMEJKAL, TOMAS;

LUKSCH, TORSTEN;

JEANGUENAT, ANDRÉ;

DUMEUNIER, RAPHAEL;

GODINEAU, EDOUARD y

PITTERNA, THOMAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 664 302 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

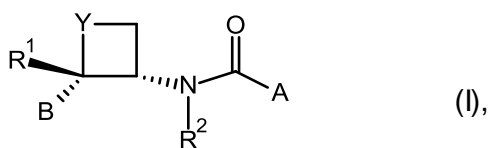
Carboxamidas de anillo de 4 miembros utilizadas como nematocidas

5 La presente invención se refiere a compuestos nuevos de carboxamida de anillo de 4 miembros, un proceso para la preparación de estos compuestos y su uso como nematocidas.

10 Se describen ciclobutilcarboxamidas en, por ejemplo, WO09/043784, WO06/122952, WO06/122955, WO05/103006, WO05/103004 y WO04/014842. Colin Beard *et al.*, 2-fenilciclobutilamina, The Journal of Organic Chemistry, vol. 26, n.º 7, 1 julio 1961, páginas 2335-2339, describe estereoisómeros *cis* y *trans* de 2-fenilciclobutilamina.

15 Se ha determinado que las nuevas carboxamidas de anillo de cuatro miembros se caracterizan por un anillo de cuatro miembros *cis* sustituido que comprende la estereoquímica absoluta específica en cada una de las dos posiciones y que muestra una buena actividad nematocida.

La presente invención se refiere entonces a compuestos de fórmula (I)



20 donde
Y representa O o CH₂;

25 A representa fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y el heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R₅;

30 R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄, ciano, haloalquilo C₁-C₄ o halógeno;

R₂ representa hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄carbonilo, alqueno-C₂-C₄, alquino-C₂-C₄, cianoalquilo-C₁-C₄, cicloalquil-C₃-C₆carbonilo, cicloalcoxi-C₃-C₆carbonilo o bencilo;

35 cada R₃ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄ o haloalquil-C₁-C₄tio;

40 cada R₄ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄ o haloalquil-C₁-C₄tio;

45 cada R₅ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄, alquil-C₁-C₄sulfanilo, haloalquil-C₁-C₄sulfanilo, alquil-C₁-C₄sulfino, alquil-C₁-C₄sulfonilo, haloalquil-C₁-C₄sulfonilo, haloalqueno-C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R₆ o cicloalquilo-C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R₆;

cada R₆ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄ o alcóxicarbonilo-C₁-C₄;

50 y sales y N-óxidos de estos compuestos.

55 En las definiciones de sustituyentes de los compuestos de fórmula I, cada grupo funcional alquilo tanto solo o como parte de un grupo más grande (como, por ejemplo, alcoxi, alquiltio, alcóxicarbonilo y alquilcarbonilo) es una cadena recta o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo o *n*-hexilo. Los grupos alquilo son grupos alquilo-C₁-C₄ adecuados.

60 Las fracciones alqueno y alquino pueden tener cadenas rectas o ramificadas, y las fracciones alqueno, donde es apropiado, puede ser tanto de configuración (*E*)- o (*Z*)-. Los ejemplos son vinilo, alilo y propargilo. Las fracciones alqueno y alquino pueden contener uno o más enlaces dobles y/o triples en cualquier combinación. Preferentemente, los grupos funcionales alqueno y alquino contienen 2 a 6, más preferentemente 3 o 4 átomos de carbono.

Halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo, preferentemente fluoro, cloro o bromo.

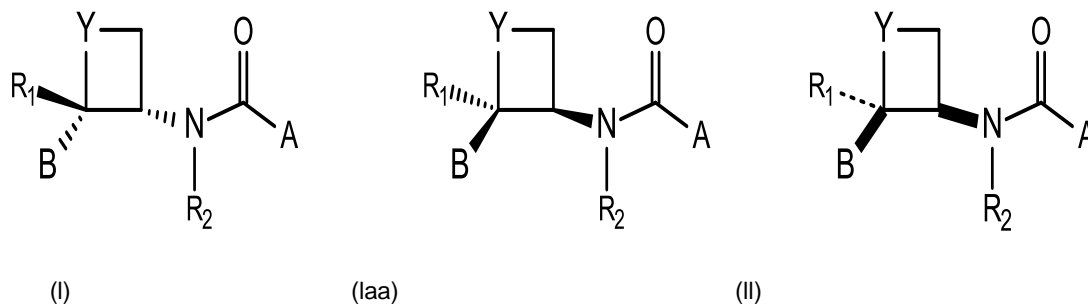
5 Los grupos haloalquilo son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más del mismo o diferentes átomos de halógeno y son, por ejemplo, CF₃, CF₂Cl, CF₂H, CCl₂H, FCH₂, ClCH₂, BrCH₂, CH₃CHF, (CH₃)₂CF, CF₃CH₂ o CHF₂CH₂.

Cicloalquilo incluye preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 Los términos "heterociclo" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se definen para incluir grupos heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo. Los anillos heterocíclicos representan preferentemente piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo, furilo, (2,3)-dihidrofurilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, por ejemplo, (1,2,3)-tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, por ejemplo, (1,2,4)-triazolilo, oxadiazolilo, por ejemplo, (1,3,4)-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 4-oxo-2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo, 4,4-dioxo-2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiranilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, más preferentemente piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo, furilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, por ejemplo, (1,2,3)-tiadiazolilo, 2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo. Ningún heterociclo contiene átomos adyacentes de oxígeno, azufre o átomos adyacentes de oxígeno y azufre.

20 Un producto secundario posible en la síntesis de los compuestos de fórmula I es el enantiómero del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, compuestos de fórmula (Iaa). La diferencia entre los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (Iaa) es que los dos átomos de carbono que portan los grupos B y A-CO-NR₂ cada uno tiene las estereoquímicas absolutas formalmente invertidas.

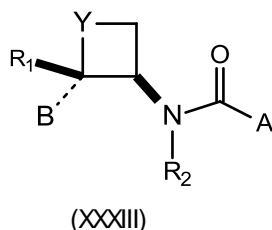
25



30 estereoquímica absoluta estereoquímica absoluta estereoquímica relativa

35 El compuesto racémico (II) es una mezcla 1:1 de los compuestos de fórmula (I) y (Iaa). En los compuestos de fórmula (I), (Iaa) y (II) el B y los grupos A-CO-NR₂ son cis mutuamente en el anillo de cuatro miembros. Enlaces entrecortados que se muestran, por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I) y (Iaa) representan estereoquímica absoluta, mientras que los enlaces rectos y gruesos, como aquellos que se muestran para los compuestos de fórmula (II), representan estereoquímica relativa en compuestos racémicos. Esto se aplica a todo.

40 El compuesto de fórmula (XXXIII) que figura a continuación es el isómero trans del compuesto de fórmula (II), donde B y A-CO-NR₂ son trans mutuamente en el anillo de cuatro miembros. Esto también se puede formar como productos secundarios en la síntesis de compuestos de fórmula (II).



45 El compuesto de fórmula (XXXIII) también muestra alguna actividad pesticida, particularmente actividad nematocida y fungicida.

50 De conformidad con la invención, en composiciones que comprenden tanto el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (Iaa), la proporción del compuesto de fórmula (I) y su enantiómero (el compuesto de fórmula (Iaa)) debe ser mayor que 1:1. Preferentemente, la proporción del compuesto de fórmula (I) al compuesto de fórmula (Iaa) es mayor que 1.5:1, más preferentemente mayor que 2.5:1, especialmente mayor que 4:1, ventajosamente

mayor que 9:1, deseablemente mayor que 20:1, en particular mayor que 35:1. Esto también se aplica a cada intermediario relevante descrito en la presente para ello y el enantiómero relevante.

5 Se entiende que también son parte de esta invención las mezclas que contienen hasta un 50%, preferentemente hasta un 40%, más preferentemente un hasta un 30%, especialmente hasta un 20%, ventajosamente hasta un 10%, deseable hasta un 5%, en particular hasta un 3 %, del trans isómero, como cualquiera de compuestos de fórmula (I) y cada intermediario relevante que se describe en la presente para ello.

10 Preferentemente, la proporción del compuesto de fórmula (I) y su isómero trans es mayor que 1.5:1, más preferentemente mayor que 2.5:1, especialmente mayor que 4:1, ventajosamente mayor que 9:1, deseablemente mayor que 20:1, en particular mayor que 35:1.

15 Preferentemente, en una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), su isómero trans (por ejemplo, donde el B y los grupos A-CO-NR₂ son trans mutuamente) y el compuesto de fórmula (Iaa), la composición comprende el compuesto de fórmula (I) en una concentración de al menos un 50%, más preferentemente un 70%, incluso más preferentemente un 85%, en particular superior a un 92%, y particularmente preferentemente superior a un 97%, cada uno basado en la cantidad total de compuesto de fórmula (I), su isómero trans y el compuesto de fórmula (Iaa). Se prefiere particularmente que la mezcla sea al menos un 99% del compuesto de fórmula (I) basado en la cantidad total de compuesto de fórmula (I), su isómero trans y el compuesto de fórmula (Iaa).

20 Es posible que los compuestos de fórmula (I) tengan centros estereoquímicos adicionales en uno de los sustituyentes. Son posibles isómeros adicionales. La invención también abarca todo dichos isómeros y sus mezclas.

25 La siguiente lista proporciona definiciones, que incluyen definiciones preferidas, para los sustituyentes Y, A, B, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ con referencia a compuestos de fórmula (I). Para cualquiera de estos sustituyentes, cualquiera de las definiciones que se proporcionan a continuación pueden combinarse con cualquier definición de cualquier sustituyente que se proporciona a continuación o en cualquier parte de este documento.

30 Y representa O o CH₂.

Preferentemente, Y representa CH₂.

35 A representa fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y el heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄. Preferentemente, A representa piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo, furilo, (2,3)-dihidrofurilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, 2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo, 3,4-dihidro-2H-piranoilo, 4-oxo-2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo, 4,4-dioxo-2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo, 3,4-dihidro-2H-tiopiranoilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

40 Más preferentemente, A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo, furilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, 2,3-dihidro-1,4-oxatiinilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

45 Incluso más preferentemente, A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo o furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

50 Más preferentemente, A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo o furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

55 Incluso más preferentemente, A representa fenilo, piridilo, pirazinilo o pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄.

Aún más preferentemente, A representa fenilo, pirazinilo, piridilo, o furilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R₃ y los heteroanillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por un R₄.

60 Más preferentemente, A representa fenilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo o 3-piridilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R₃ y el pirazinilo y piridilo están opcionalmente sustituidos por un R₄.

65 Preferentemente, en las realizaciones descritas anteriormente, A representa 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirazinilo, 4-pirazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, (1,2,3) tiadiazolilo, (1,2,4)- triazolilo o (1,3,4)-oxadiazolilo como puede ser apropiado.

En un caso, hay 1 a 3 sustituyentes R3 o R4 en A. Preferentemente, A está sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes, más preferentemente, A está sustituido por un sustituyente R3 o R4. El punto preferido de los puntos de unión de estos sustituyentes es ortogonal al punto de unión de A a C(O)NR2.

5 En un grupo de compuestos, A representa fenilo o un heteroanillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y el heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4.

10 Preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo o furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4.

15 Más preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, piridilo, pirazinilo o pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4.

20 Más preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo o 3-piridilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R3 y el pirazinilo y piridilo están opcionalmente sustituidos por un R4.

Preferentemente, en las realizaciones descritas anteriormente, A representa 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirazinilo, 4-pirazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo, como puede ser apropiado.

25 En un caso, hay 1 a 3 sustituyentes R3 o R4 en A. Preferentemente, A está sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes, más preferentemente, A está sustituido por un sustituyente R3 o R4. El punto preferido de los puntos de unión de estos sustituyentes es ortogonal al punto de unión de A a C(O)NR2.

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R5;

30 Preferentemente B está sustituido por 1 a 3 sustituyentes R5, más preferentemente 1 ó 2 sustituyentes R5. El punto preferido de los puntos de unión de estos sustituyentes es paralelo y/u ortogonal al punto de unión de B al anillo de cuatro miembros.

35 Más preferentemente, B representa R8 o R9.

R1 representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4; alquilo C1-C4, ciano, haloalquilo C1-C4 o halógeno.

40 R2 representa hidrógeno, alquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4carbonilo, alqueno-C2-C4, alquino-C2-C4, cianoalquilo-C1-C4, cicloalquil-C3-C6carbonilo, cicloalcoxi-C3-C6carbonilo o bencilo.

Preferentemente, R1 y R2 son ambos hidrógeno

45 cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o haloalquil-C1-C4tio.

Preferentemente, cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo.

50 Más preferentemente, cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

Incluso más preferentemente, cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno.

55 En otro grupo de compuestos, cada R3 es más preferentemente trifluorometilo.

cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o haloalquil-C1-C4tio.

60 Preferentemente, cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4.

Más preferentemente, cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C2 o haloalquilo-C1-C2.

65 Incluso más preferentemente, cada R4 independientemente uno del otro representa cloro, bromo, metilo, difluorometilo o trifluorometilo.

Incluso más preferentemente, cada R4 independientemente uno del otro representa cloro, bromo, metilo o trifluorometilo.

5 Más preferentemente, cada R4 independientemente uno del otro representa cloro o trifluorometilo.

Cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, alquil-C1-C4sulfanilo, haloalquil-C1-C4sulfanilo, alquil-C1-C4sulfinilo, alquil-C1-C4sulfino, alquil-C1-C4sulfonilo, haloalquil-C1-C4sulfonilo, haloalqueno-C2-C6, haloalqueno C2-C6, heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6.

10 Preferentemente, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6, heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6 o haloalqueno-C2-C6.

Más preferentemente, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6.

20 Incluso más preferentemente, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, piridilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6, pirazol opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6.

Más preferentemente, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, pirazol opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6. Incluso más preferentemente, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

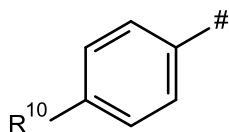
Más preferentemente, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno.

35 cada R6 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4 o alcoxi-C1-C4carbonilo.

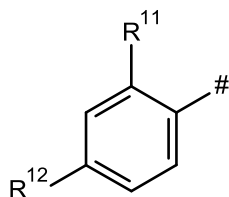
Preferentemente, cada R6 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4.

Más preferentemente, cada R6 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

40 R8 representa



45 R9 representa



R10 representa fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi.

50 Preferentemente, R10 representa cloro.

R11 representa fluoro, cloro o bromo.

Preferentemente, R11 representa fluoro o cloro.

R12 representa fluoro, cloro, bromo o trifluorometilo.

5 Preferentemente, R12 representa fluoro, cloro o trifluorometilo.

Más preferentemente R12 representa fluoro o cloro.

10 En un grupo de compuestos, R12 representa cloro o trifluorometilo.

En un grupo de compuestos, Y representa O o CH₂;

15 A representa fenilo o un heteroanillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y el heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R5;

20 R1 representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4; alquilo C1-C4, ciano, haloalquilo C1-C4 o halógeno;

R2 representa hidrógeno, alquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4carbonilo, alqueno-C2-C4, alquino-C2-C4, cianoalquilo-C1-C4, cicloalquil-C3-C6carbonilo, cicloalcoxi-C3-C6carbonilo o bencilo;

25 cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o haloalquil-C1-C4tio;

30 cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o haloalquil-C1-C4tio;

35 cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, alquil-C1-C4sulfanilo, haloalquil-C1-C4sulfanilo, alquil-C1-C4sulfinilo, alquil-C1-C4sulfonilo, haloalquil-C1-C4sulfonilo, haloalqueno-C2-C6, haloalquino C2-C6, heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6;

40 cada R6 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4 o alcoxi-C1-C4carbonilo.

En un grupo de compuestos, R1 y R2 son cada uno hidrógeno.

En otro grupo de compuestos,

45 Y representa O o CH₂;

A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo o furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4;

50 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R5;

R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

55 cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o haloalquil-C1-C4tio;

cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4;

60 cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, haloalqueno-C2-C6, heterociclo de 5 o 6 miembros o cicloalquilo-C3-C6 donde el heterociclo y el cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6;

65 cada R6 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4.

Preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2,-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-pirazinilo, 2-

tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4.

En otro grupo de compuestos, Y representa O o CH₂;

5 A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo o furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R5;

10 R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

15 cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o haloalquil-C1-C4tio;

cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4;

20 cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, heterociclo de 5 o 6 miembros o cicloalquilo-C3-C6, donde el heterociclo y el cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6;

cada R6 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4.

25 Preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirazinilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-pirazolilo, 2-furilo o 3-furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;

30 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres R5.

En otro grupo de compuestos,

Y representa O o CH₂;

35 A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo o furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R5;

40 R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

45 cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o haloalquil-C1-C4tio;

cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4;

50 cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6;

cada R6 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4.

55 Preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-pirazinilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4.

En otro grupo de compuestos, Y representa CH₂;

60 A representa fenilo, piridilo, pirazinilo, furilo o pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R5;

65 R1 representa hidrógeno;

ES 2 664 302 T3

- R2 representa hidrógeno;
- cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo;
- 5 cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4;
- cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.
- 10 Preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 3-furilo o 4-pirazolilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;
- B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.
- 15 Más preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo o 4-pirazolilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;
- B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.
- 20 En otro grupo de compuestos, Y representa CH₂;
- A representa fenilo, piridilo, pirazinilo, furilo o pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R4;
- 25 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R5;
- R1 representa hidrógeno;
- 30 R2 representa hidrógeno;
- cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno o haloalquilo-C1-C4;
- cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C4 o haloalquilo-C1-C4;
- 35 cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno.
- Preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 3-furilo o 4-pirazolilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;
- 40 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.
- Más preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo o 4-pirazolilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;
- 45 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.
- 50 En otro grupo de compuestos
- Y representa CH₂;
- A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 3-furilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;
- 55 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5;
- R1 representa hidrógeno;
- 60 R2 representa hidrógeno;
- cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo;
- 65 cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C2 o haloalquilo-C1-C2;

cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

Preferentemente en este grupo de compuestos,

5 Y representa CH₂;

A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 3-furilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R₄;

10 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R₅;

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa hidrógeno;

15 cada R₃ independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo;

cada R₄ independientemente uno del otro representa halógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

20 cada R₅ independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

Más preferentemente en este grupo de compuestos,

Y representa CH₂;

25 A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R₄;

30 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R₅;

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa hidrógeno;

35 cada R₃ independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo;

cada R₄ independientemente uno del otro representa halógeno, metilo o trifluorometilo;

cada R₅ independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

40 En otro grupo de compuestos

Y representa CH₂;

45 A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 3-furilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R₄;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R₅;

50 R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa hidrógeno;

55 cada R₃ independientemente uno del otro representa halógeno o haloalquilo-C₁-C₂;

cada R₄ independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C₁-C₂ o haloalquilo-C₁-C₂;

cada R₅ independientemente uno del otro representa halógeno.

60 Preferentemente en este grupo de compuestos,

Y representa CH₂;

65 A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo, 2-furilo, 3-furilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R₄;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5;

R1 representa hidrógeno;

5 R2 representa hidrógeno;

cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo;

10 cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno.

En otro grupo de compuestos

15 Y representa CH₂;

A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;

20 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5;

R1 representa hidrógeno;

25 R2 representa hidrógeno;

cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno;

cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C1-C2 o haloalquilo-C1-C2;

30 cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno.

Preferentemente en este grupo de compuestos,

35 Y representa CH₂;

A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R3 y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres R4;

40 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5;

R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

45 cada R3 independientemente uno del otro representa halógeno;

cada R4 independientemente uno del otro representa halógeno, metilo o trifluorometilo;

50 cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno.

En otro grupo de compuestos, Y representa CH₂;

A representa fenilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furilo, o 3-furilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R3 y los heteroanillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por un R4;

55 B representa R8 o R9;

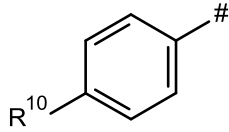
R1 representa hidrógeno;

60 R2 representa hidrógeno;

R3 representa halógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

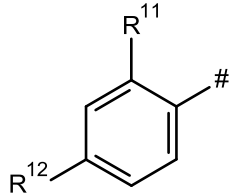
R4 representa cloro, bromo, metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

65 R8 representa



R9 representa

5



R10 representa fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

10 R11 representa fluoro, cloro o bromo;

R12 representa fluoro, cloro, bromo o trifluorometilo.

Preferentemente en este grupo de compuestos, Y representa CH2;

15

A representa fenilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo o 3-piridilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R3 y el pirazinilo y piridilo están opcionalmente sustituidos por un R4;

B representa R8 o R9;

20

R1 representa hidrógeno;

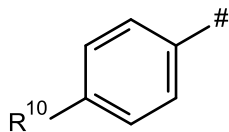
R2 representa hidrógeno;

25 R3 representa halógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R4 representa cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

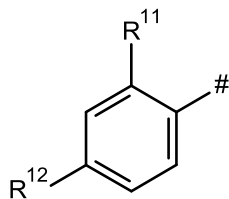
R8 representa

30



R9 representa

35



R10 representa fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

40 R11 representa fluoro, cloro o bromo;

R12 representa fluoro, cloro, bromo o trifluorometilo.

En otro grupo de compuestos, Y representa CH2;

- 5 A representa fenilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furilo, o 3-furilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R3 y los heteroanillos aromáticos están opcionalmente sustituidos por un R4;

B representa R8 o R9;

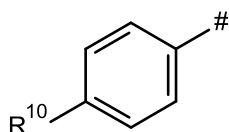
R1 representa hidrógeno;

10 R2 representa hidrógeno;

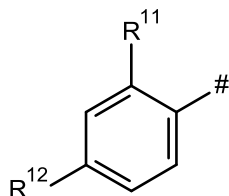
R3 representa trifluorometilo;

R4 representa cloro, difluorometilo o trifluorometilo;

R8 representa



15 R9 representa



R10 representa cloro;

20 R11 representa fluoro o cloro;

R12 representa cloro, fluoro o trifluorometilo.

Preferentemente en este grupo de compuestos, Y representa CH2;

- 25 A representa fenilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo o 3-piridilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R3 y el pirazinilo y piridilo están opcionalmente sustituidos por un R4;

B representa R8 o R9;

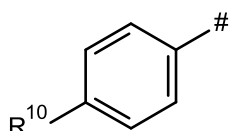
30 R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

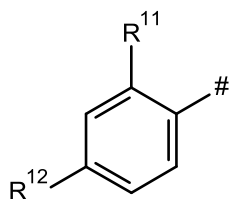
R3 representa trifluorometilo;

35 R4 representa cloro o trifluorometilo;

R8 representa



40 R9 representa



R10 representa cloro;

5 R11 representa fluoro o cloro;

R12 representa cloro o trifluorometilo.

10 Más preferentemente en este grupo de compuestos, A representa fenilo, 2-pirazinilo, 2-piridilo o 3-piridilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por un R3 y el 2-pirazinilo y 3-piridilo están opcionalmente sustituidos por un R4 y donde el 2-piridilo está sustituido por trifluorometilo.

15 En otro grupo de compuestos, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, alquil-C1-C4sulfanilo, haloalquil-C1-C4sulfanilo, alquil-C1-C4sulfinilo, alquil-C1-C4sulfinilo, alquil-C1-C4sulfonilo, haloalquil-C1-C4sulfonilo, haloalquenilo-C2-C6, haloalquinilo-C2-C6 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6.

20 Preferentemente en este grupo de compuestos, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4, cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6 o haloalquenilo-C2-C6.

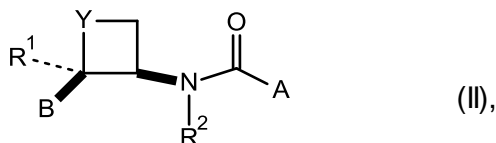
25 Más preferentemente en este grupo de compuestos, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 o cicloalquilo-C3-C6 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R6.

Incluso más preferentemente en este grupo de compuestos, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

30 Más preferentemente en este grupo de compuestos, cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno.

Ciertos intermediarios que pueden usarse para preparar compuestos de fórmula (I) son nuevos y como tales forman parte de la invención.

35 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona ciertos compuestos de fórmula (II)

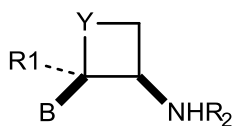


40 donde Y, A, B, R1 y R2 son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (I). Las definiciones preferidas de Y, A, B, R1 y R2 que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (II)

45 Se debe notar que el compuesto de fórmula (II) es una mezcla racémica donde los sustituyentes B y N(R2)COA son *cis* mutuamente. También se sabe que los compuestos de fórmula (II) tienen actividad pesticida, en particular actividad nematocida y fungicida, más particularmente actividad nematocida.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona composiciones nematocidas y fungicidas que comprenden compuestos de fórmula (II), en particular composiciones nematocidas que comprenden compuestos de fórmula (II),

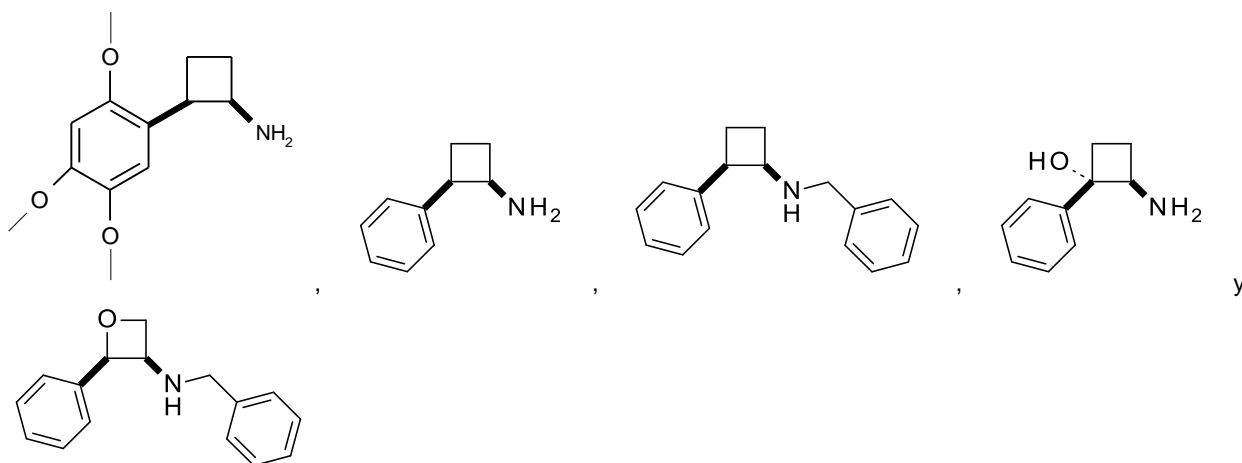
50 En un aspecto adicional, la invención proporciona los compuestos racémicos de fórmula (XII)



(XII)

donde Y, B, R1 y R2 son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (I) siempre que el B y NHR₂ sean cis mutuamente en el anillo de cuatro miembros; o una sal o N-óxido de este, donde los compuestos de la fórmula

5



10 no se incluyen.

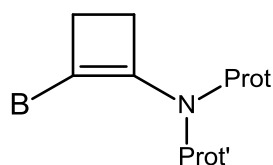
Las definiciones preferidas de Y, B, R1 y R2 que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XII).

15 En una realización más preferida de los compuestos de fórmula (XII), Y es CH₂, R1 y R2 son cada uno hidrógeno y B es fenilo, sustituido por 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente de halógeno, ciclopropilo, haloalquil-C1-C4, haloalquilo-C1-C4 y haloalcoxi-C1-C4.

20 En una realización aún más preferida de los compuestos de fórmula (XII), Y es CH₂, R1 y R2 son cada uno hidrógeno y B es fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciclopropilo, trifluorometilciclopropilo y trifluorometoxi.

25 En una realización particularmente preferida de los compuestos de fórmula (XII), Y es CH₂, R1 y R2 son cada uno hidrógeno y B es un fenilo sustituido por uno o dos átomos de halógeno.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XIII)



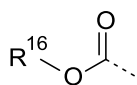
(XIII)

30 Donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I), Prot es un grupo protector y Prot' es hidrógeno o un grupo protector; o una sal o N-óxido de este.

Ejemplos de grupo protector adecuados para compuestos de fórmula (XIII) son carbamatos, amidas, imidas cíclicas, sulfonamidas, grupos siliilo y grupos bencilo.

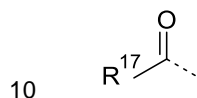
35

En los compuestos de fórmula (XIII), Prot preferentemente representa carbamatos de fórmula:



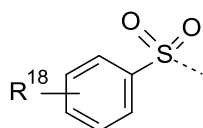
5 donde R16 representa alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-bromobencilo;

o amidas de fórmula:



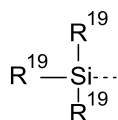
10 donde R17 representa hidrógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxilalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R18; donde cada R18 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 haloalquil-C1-C4tio, o nitro;

15 o sulfonamidas de fórmula:



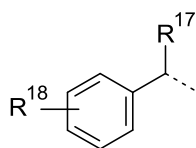
20 donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R18 como se definió anteriormente;

o grupos sililo de fórmula:



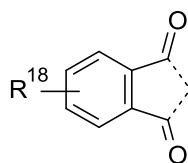
25 donde R19 independientemente uno del otro representa alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R18 como se describió anteriormente;

30 o grupos bencilo de fórmula:



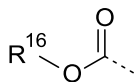
35 donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R18 como se definió anteriormente; donde la posición bencílica está sustituida por R17 como se describió anteriormente;

o Prot y Prot' juntos representan imidas cíclicas de fórmula:



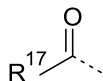
40 donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R18 como se definió anteriormente.

Más preferentemente para compuestos de fórmula (XIII), Prot representa carbamatos de fórmula:



- 5 donde R16 representa alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-bromobencilo;

o amidas de fórmula:



- 10 donde R17 representa hidrógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxilalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R18; donde cada R18 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 haloalquil-C1-C4tio, o nitro.

- 15 Cuando Prot' es un grupo protector, las definiciones preferidas son como las proporcionadas para Prot en la presente.

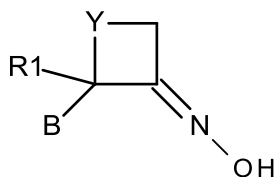
20 En una realización de la invención, Prot' es hidrógeno.

- Preferentemente, en compuestos de fórmula (XIII), B representa fenilo sustituido por 1 a 3 R5, donde cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, ciclopropilo, haloalquil-C1-C4ciclopropilo, haloalquilo-C1-C4 o haloalcoxi-C1-C4.

- 25 Más preferentemente en los compuestos de fórmula (XIII), B representa fenilo sustituido por 1 a 3 R5, donde cada R5 independientemente uno del otro representa halógeno, trifluorometilo, ciclopropilo, trifluorometilciclopropilo o trifluorometoxi.

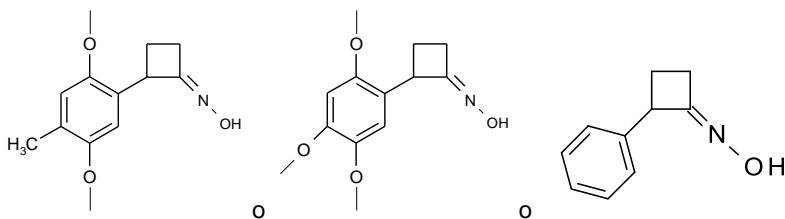
- 30 Incluso más preferentemente en los compuestos de fórmula (XIII), B es un fenilo sustituido por uno o dos R5, donde cada R5 independientemente uno del otro representa cloro o fluoro.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto racémico de fórmula (XVII)



(XVII)

- 35 donde Y, B y R1 son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este, siempre que los compuestos de fórmula (XVII) no sean



- 40 Las definiciones preferidas de Y, B y R1 que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XVII)

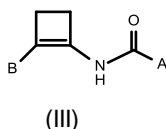
- 45 En una realización más preferida de los compuestos de fórmula (XVII), Y es CH2, R1 es hidrógeno y B es fenilo, sustituido por 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente de halógeno, ciclopropilo, haloalquil-C1-

C4ciclopropilo, haloalquilo-C1-C4 y haloalcoxi-C1-C4.

5 En una realización aún más preferida de los compuestos de fórmula (XVII), Y es CH₂, R1 es hidrógeno y B es fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciclopropilo, trifluorometilciclopropilo y trifluorometoxi.

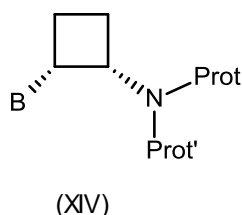
En una realización particularmente preferida de los compuestos de fórmula (XVII), Y es CH₂, R1 es hidrógeno y B es un fenilo sustituido por 1 ó 2 halógeno.

10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (III)

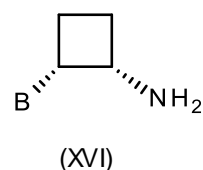


15 Donde A y B son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de A y B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (III).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XIV)

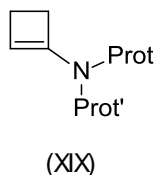


En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XVI)



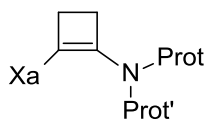
30 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XVI).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XIX)



40 donde Prot y Prot' son como se definen en la presente para los compuestos de fórmula (XIII); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de Prot y Prot' que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (XIII) también se aplican a los compuestos de fórmula (XIX).

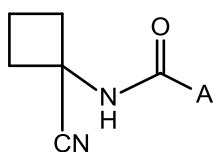
En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII)

5 Donde Xa representa halógeno y Prot y Prot' son como se definen en la presente para los compuestos de fórmula (XIII); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de Prot y Prot' que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (XIII) también se aplican a los compuestos de fórmula (XVIII).

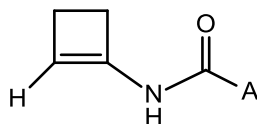
10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

15 donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de A que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (VII).

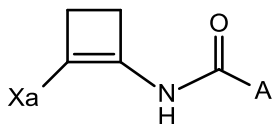
En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

20 donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de A que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (VI).

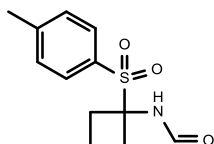
25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (V)



(V)

30 donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y Xa es halógeno; o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de A que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (V).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (X)

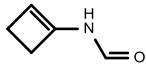


(X)

35

o una sal o N-óxido de este.

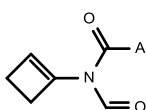
5 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

o una sal o N-óxido de este.

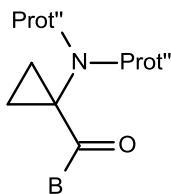
10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

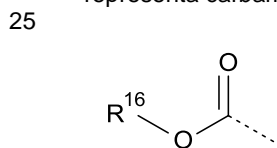
15 donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I), o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de A que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (VIII).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXI)



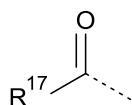
(XXXI)

20 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I), y Prot'' representa un carbamato, amida o sulfonamida; o una sal o N-óxido de este. En los compuestos de fórmula (XXXI), Prot'' preferentemente representa carbamatos de fórmula:



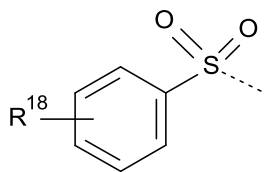
30 donde R16 representa alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo o 4-bromobencilo;

o amidas de fórmula:



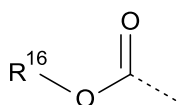
35 donde R17 representa hidrógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxilalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo o fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R18; donde cada R18 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 haloalquil-C1-C4tio, o nitro;

o sulfonamidas de fórmula:



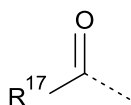
5 donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R18 como se definió anteriormente. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXI).

10 Preferentemente para compuestos de fórmula (XXXI), Prot''' representa carbamatos de fórmula:



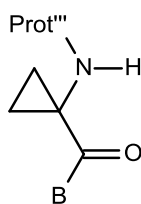
15 donde R16 representa alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alquenilo C2-C4, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo o 4-bromobencilo;

o amidas de fórmula:



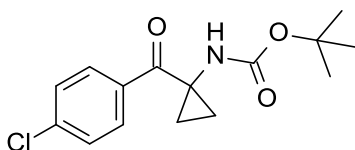
20 donde R17 representa hidrógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxilalquilo C1-C4, alquenilo C2-C4, bencilo o fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R18; donde cada R18 independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C1-C4, haloalquilo-C1-C4, alcoxi-C1-C4, haloalcoxi-C1-C4 haloalquil-C1-C4tio, o nitro.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXIV)

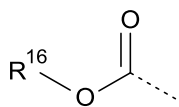


(XXXIV)

30 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I), y Prot''' representa un carbamato, amida o sulfonamida; o una sal o N-óxido de este; o una sal o N-óxido de este siempre que el compuesto de fórmula (XXXIV) no sea:



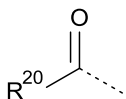
35 Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXIV). En los compuestos de fórmula (XXXIV), Prot''' preferentemente representa carbamatos de fórmula:



donde R16 representa alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo o 4-bromobencilo;

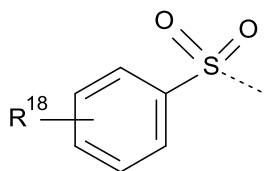
5

o amidas de fórmula:



10 donde R20 representa hidrógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxilalquilo C1-C4, alqueno C2-C4 o bencilo;

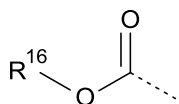
o sulfonamidas de fórmula:



15

donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R18 como se definió anteriormente.

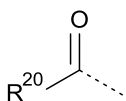
Preferentemente para compuestos de fórmula (XXXIV), Prot''' representa carbamatos de fórmula:



20

donde R16 representa alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alqueno C2-C4, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo o 4-bromobencilo;

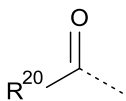
25 o amidas de fórmula:



30

donde R20 representa hidrógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxilalquilo C1-C4, alqueno C2-C4 o bencilo.

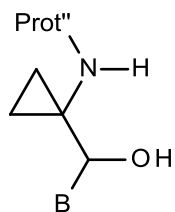
Preferentemente para compuestos de fórmula (XXXIV), cuando Prot''' representa una amida de fórmula



35

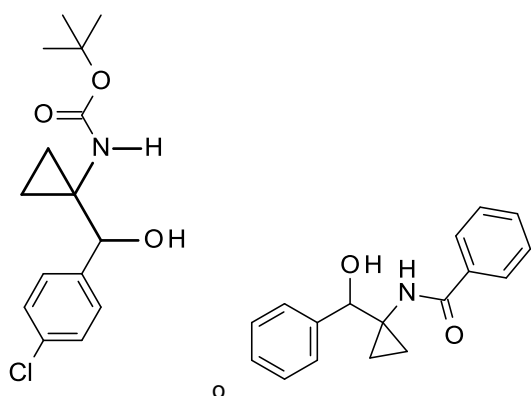
entonces R20 representa preferentemente hidrógeno, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxilalquilo C1-C4, alqueno C2-C4 o bencilo.

40 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXX)



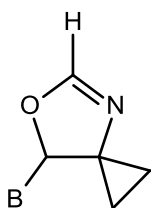
(XXX)

5 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I), y Prot'' es como se define en la presente para los compuestos de fórmula (XXXI); o una sal o N-óxido de este, siempre que los compuestos de fórmula (XXX) no sean



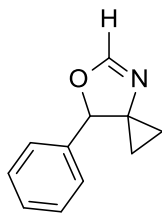
10 Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXX). Las definiciones preferidas de Prot'' que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (XXXI) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXX).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXIX)



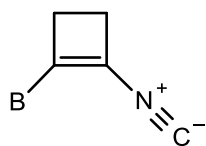
(XXIX)

15 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este siempre que el compuesto de fórmula (XXIX) no sea



20 Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXIX).

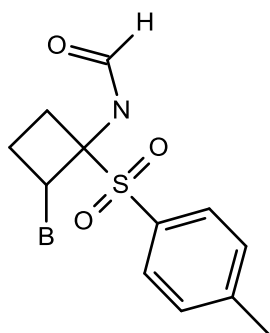
25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXII)



(XXII)

5 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXII).

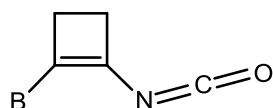
En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXIII)



(XXIII)

10 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXIII).

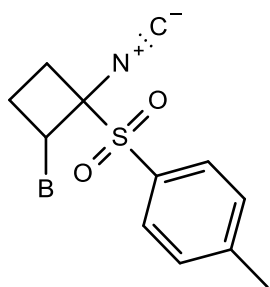
15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXIV)



(XXIV)

20 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXIV).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXV)

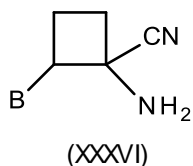


(XXV)

25 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXV).

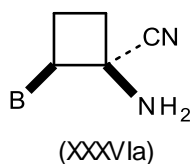
30

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVI)



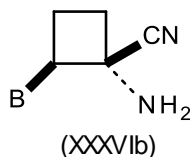
5 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVI).

10 Los compuestos de fórmula (XXXVI) puede existir tanto como cis y trans isómeros. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIa)



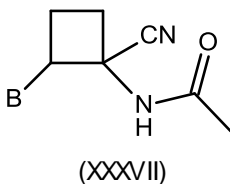
15 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y el grupo funcional amina y B son cis mutuamente; o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVIa).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIb)



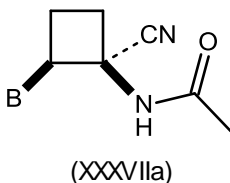
20 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y el grupo funcional amina y B son trans mutuamente; o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVIb).

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVII)



30 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVII).

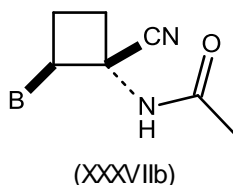
35 Los compuestos de fórmula (XXXVII) puede existir tanto como cis y trans isómeros. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIIa)



donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y el grupo funcional amina y B son cis mutuamente; o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVIIa).

5

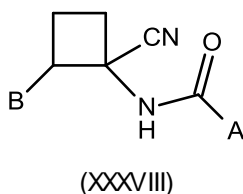
en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIIb)



10 donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y el grupo funcional amina y B son trans mutuamente; o una sal o N-óxido de este. Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVIIb).

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIII)

15



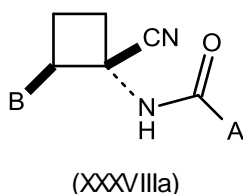
donde A y B son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este, siempre que cuando B y el grupo amida son cis- mutuamente, entonces B no sea 4-cloro-fenilo.

20

Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVIII).

Los compuestos de fórmula (XXXVIII) puede existir tanto como cis y trans isómeros. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIIIa)

25



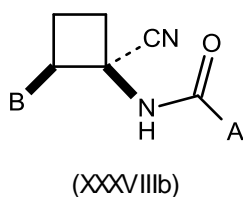
donde A y B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y el grupo funcional amina y B son trans mutuamente; o una sal o N-óxido de este.

30

Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVIIIa).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIIIb)

35



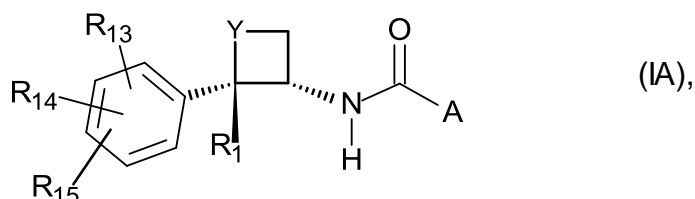
donde A y B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y el grupo funcional amina y B son cis mutuamente; o una sal o N-óxido de este

40

Las definiciones preferidas de B que se definen con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (XXXVIIIb).

5 Tablas 1 a 56: Compuestos de fórmula (IA)

La invención se ilustra adicionalmente proporcionando los siguientes compuestos individuales de fórmula (IA) que se enumeran a continuación en las tablas 1 a 56.



10 Cada una de las tablas 1 a 56, que siguen a la tabla P que figura a continuación, proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) en el que Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son los sustituyentes que se definen en la tabla P y A es el sustituyente que se define cuando es relevante en la tabla 1 a 56. Así, la tabla 1 individualiza 80 compuestos de fórmula (IA) donde para cada columna de la tabla P, el sustituyente A es como se define en la tabla 1; de forma similar, la tabla 2 individualiza 80 compuestos de fórmula (IA) donde para cada columna de la tabla P, el sustituyente A es como se define en la tabla 2; y de la misma forma para las tablas 3 a 56.

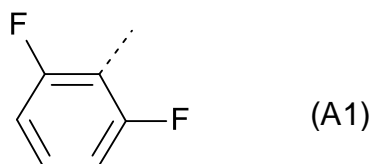
15

Tabla P

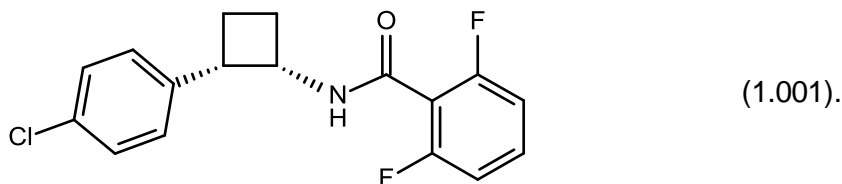
Compuesto	Y	R ₁	R ₁₃	R ₁₄	R ₁₅
P.1	CH ₂	H	4-Cl	H	H
P.2	CH ₂	Me	4-Cl	H	H
P.3	CH ₂	nPr	4-Cl	H	H
P.4	CH ₂	F	4-Cl	H	H
P.5	CH ₂	CN	4-Cl	H	H
P.6	CH ₂	CF ₃	4-Cl	H	H
P.7	O	H	4-Cl	H	H
P.8	CH ₂	H	2-Cl	H	H
P.9	CH ₂	H	3-Cl	H	H
P.10	CH ₂	H	3-Cl	4-Cl	H
P.11	CH ₂	H	3-Cl	5-Cl	H
P.12	CH ₂	H	4-F	H	H
P.13	CH ₂	H	4-OCHF ₂	H	H
P.14	CH ₂	H	2-Cl	4-Br	H
P.15	CH ₂	H	2-Cl	4-Cl	H
P.16	CH ₂	H	2-Cl	4-CF ₃	H
P.17	CH ₂	H	2-Cl	5-Cl	H
P.18	CH ₂	H	2-Cl	6-Cl	H
P.19	CH ₂	H	2-F	4-Cl	H
P.20	CH ₂	H	2-F	4-Br	H
P.21	CH ₂	H	4-CF ₃	H	H
P.22	CH ₂	H	2-F	4-CF ₃	H
P.23	CH ₂	H	3-F	4-Cl	H
P.24	CH ₂	H	4-OCF ₃	H	H
P.25	CH ₂	H	4-Br	H	H
P.26	CH ₂	H	3-Br	H	H
P.27	CH ₂	H	4-CN	H	H
P.28	CH ₂	H	2-CF ₃	4-F	H
P.29	CH ₂	H	2-Br	4-F	H
P.30	CH ₂	H	2-Br	H	H
P.31	CH ₂	H	4-SMe	H	H
P.32	CH ₂	H	4-S(O)Me	H	H
P.33	CH ₂	H	4-S(O) ₂ Me	H	H
P.34	CH ₂	H	2-F	4-F	H
P.35	CH ₂	H	2-Cl	4-F	H

Compuesto	Y	R ₁	R13	R14	R15
P.36	CH ₂	H	2-F	4-F	6-F
P.37	CH ₂	H	4-metilo	H	H
P.38	CH ₂	H	4-ciclopentilo	H	H
P.39	CH ₂	H	4-ciclopropilo	H	H
P.40	CH ₂	H	4-(2,2-difluorovinilo)	H	H
P.41	CH ₂	H	4-(2-trifluorometilciclopropilo)	H	H
P.42	CH ₂	H	4-(4-cloro-fenilo)	H	H
P.43	CH ₂	H	4-metoxi	H	H
P.44	CH ₂	H	4-isopropoxi	H	H
P.45	CH ₂	H	4-ciclopentil-oxi	H	H
P.46	CH ₂	H	4-aliloxi	H	H
P.47	CH ₂	H	4-propargiloxi	H	H
P.48	CH ₂	H	4-(4-cloro-fenil)oxi	H	H
P.49	CH ₂	H	4-ciclopentil sulfonilo	H	H
P.50	CH ₂	H	4-alil sulfonilo	H	H
P.51	CH ₂	H	4-propargil sulfonilo	H	H
P.52	CH ₂	H	4-(4-cloro-fenilo) sulfonilo	H	H
P.53	CH ₂	H	4-(3,5-dicloro-pirid-2ilo) sulfonilo	H	H
P.54	O	H	2-Cl	H	H
P.55	O	H	4-F	H	H
P.56	O	H	4-OCHF ₂	H	H
P.57	O	H	2-Cl	4-Br	H
P.58	O	H	2-Cl	4-Cl	H
P.59	O	H	2-F	4-Cl	H
P.60	O	H	4-CF ₃	H	H
P.61	O	H	2-F	4-CF ₃	H
P.62	O	H	3-F	4-Cl	H
P.63	O	H	4-OCF ₃	H	H
P.64	O	H	4-Br	H	H
P.65	O	H	4-CN	H	H
P.66	O	H	2-CF ₃	4-F	H
P.67	O	H	2-Br	4-F	H
P.68	O	H	4-SMe	H	H
P.69	O	H	4-S(O)Me	H	H
P.70	O	H	4-S(O) ₂ Me	H	H
P.71	O	H	2-F	4-F	H
P.72	O	H	2-Cl	4-F	H
P.73	O	H	2-F	4-F	6-F
P.74	O	H	4-metilo	H	H
P.75	O	H	4-ciclopentilo	H	H
P.76	O	H	4-ciclopropilo	H	H
P.77	O	H	4-alilo	H	H
P.78	O	H	4-propargilo	H	H
P.79	O	H	4-(4-cloro-fenilo)	H	H
P.80	O	H	4-(3,5-dicloro-pirid-2ilo)	H	H

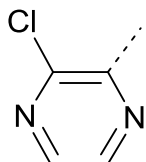
La tabla 1 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA), donde A es



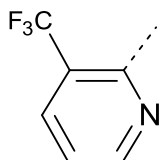
(2,6-difluorofenilo) donde la línea entrecortada indica el punto de unión del grupo A al grupo amida, e Y, R₁, R13, R14 y R15 son como se definen en cada columna de la tabla P. Por ejemplo, compuesto 1.001 tiene la siguiente estructura:



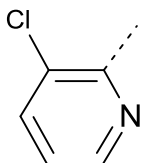
La tabla 2 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-cloro-3-pirazinilo (A2) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



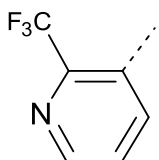
5 La tabla 3 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-trifluorometil-2-piridilo (A3) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



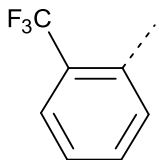
La tabla 4 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-cloro-2-piridilo (A4) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



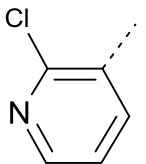
10 La tabla 5 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-trifluorometil-3-piridilo (A5) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



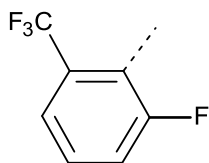
15 La tabla 6 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-trifluorometil-fenilo (A6) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



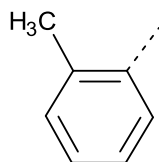
La tabla 7 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-cloro-3-piridilo (A7) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



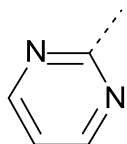
20 La tabla 8 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-fluoro-6-trifluorometil-fenilo (A8) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



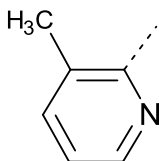
La tabla 9 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-tolilo (A9) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



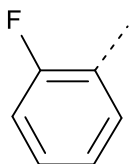
5 La tabla 10 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-pirimidinilo (A10) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



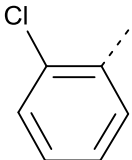
La tabla 11 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-metil-2-piridilo (A11) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



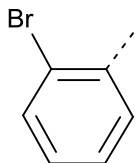
10 La tabla 12 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-fluorofenilo (A12) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



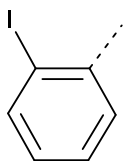
15 La tabla 13 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-clorofenilo (A13) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



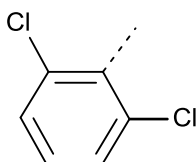
La tabla 14 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-bromofenilo (A14) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



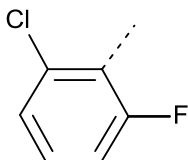
20 La tabla 15 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-yodofenilo (A15) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



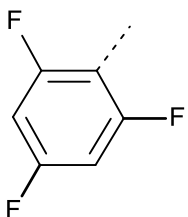
La tabla 16 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2,6-diclorofenilo (A16) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



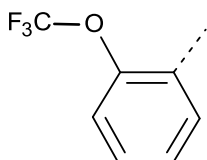
- 5 La tabla 17 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-cloro-6-fluoro-fenilo (A17) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



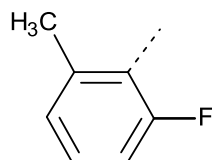
La tabla 18 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2,4,6-trifluorofenilo (A18) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



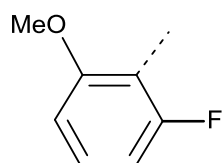
- 10 La tabla 19 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-trifluorometoxi-fenilo (A19) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



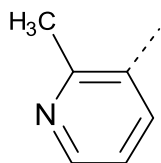
- 15 La tabla 20 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-fluoro-6-metil-fenilo (A20) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



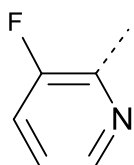
La tabla 21 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-fluoro-6-metoxi-fenilo (A21) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



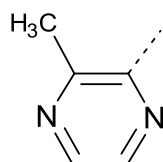
- 20 La tabla 22 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-metil-3-piridilo (A22) y R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



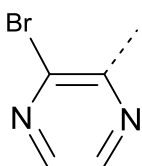
La tabla 23 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-fluoro-2-piridilo (A23) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



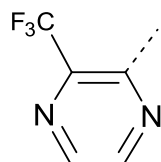
5 La tabla 24 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-metil-2-pirazinilo (A24) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



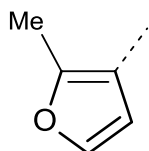
La tabla 25 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-bromo-2-pirazinilo (A25) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



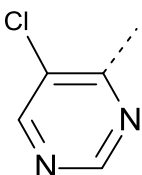
10 La tabla 26 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-trifluorometil-2-pirazinilo (A26) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



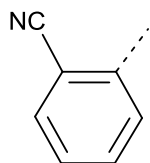
15 La tabla 27 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-metil-3-furilo (A27) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



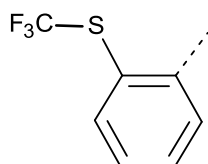
La tabla 28 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 5-cloro-4-pirimidinilo (A28) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



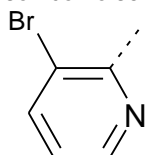
20 La tabla 29 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-cianofenilo (A29) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



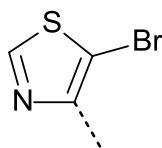
La tabla 30 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-trifluorometiltio-fenilo (A30) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



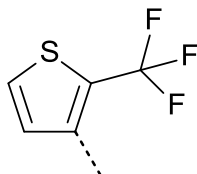
5 La tabla 31 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-bromo-2-piridilo (A31) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



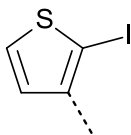
La tabla 32 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 5-bromo-4-tiazolilo (A32) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



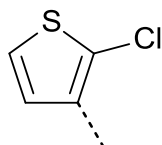
10 La tabla 33 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-trifluorometil-3-tienilo (A33) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



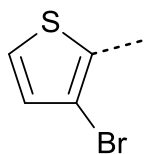
15 La tabla 34 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-yodo-3-tienilo (A34) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



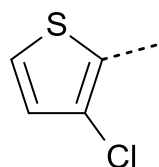
La tabla 35 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-cloro-3-tienilo (A35) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



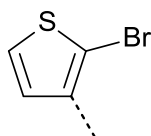
20 La tabla 36 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-bromo-2-tienilo (A36) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



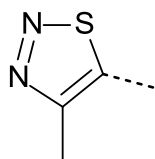
La tabla 37 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-cloro-2-tienilo (A37) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



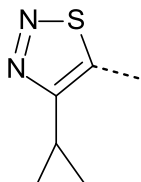
5 La tabla 38 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-bromo-3-tienilo (A38) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



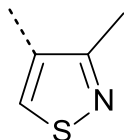
La tabla 39 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 4-metil-5-[1,2,3]-tiadiazolilo (A39) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



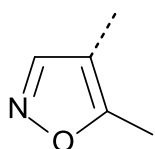
10 La tabla 40 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 4-ciclopropil-5-[1,2,3]-tiadiazolilo (A40) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



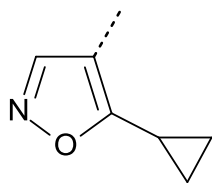
15 La tabla 41 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-metil-4-isotiazolilo (A41) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



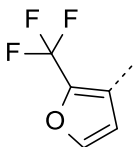
La tabla 42 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 5-metil-4-isoxazolilo (A42) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



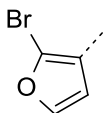
20 La tabla 43 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 5-ciclopropil-4-isoxazolilo (A43) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



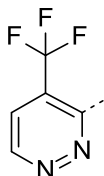
La tabla 44 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-(trifluorometil)furan-3-ilo (A44) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



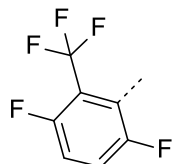
5 La tabla 45 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-bromofuran-3-ilo (A45) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



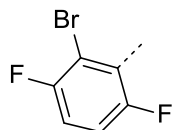
La tabla 46 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 4-(trifluorometil)piridazin-3-ilo (A46) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



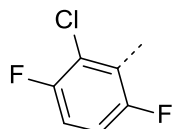
10 La tabla 47 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3,6-difluoro-2-(trifluorometil) fenilo (A47) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



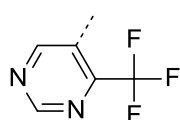
15 La tabla 48 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-bromo-3,6-difluorofenilo (A48) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



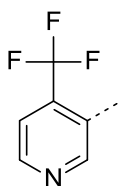
La tabla 49 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-cloro-3,6-difluorofenilo (A49) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



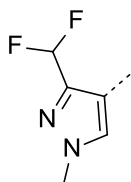
20 La tabla 50 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 4-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo (A50) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



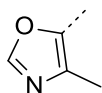
La tabla 51 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 4-(trifluorometil)pirid-3-ilo (A51) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



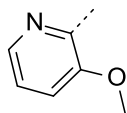
La tabla 52 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-ilo (A52) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



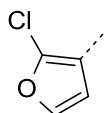
5 La tabla 53 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 4-metiloxazol-5-ilo (A53) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



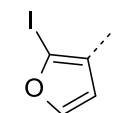
La tabla 54 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 3-metoxipirid-2-ilo (A54) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



10 La tabla 55 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-clorofuran-3-ilo (A55) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.

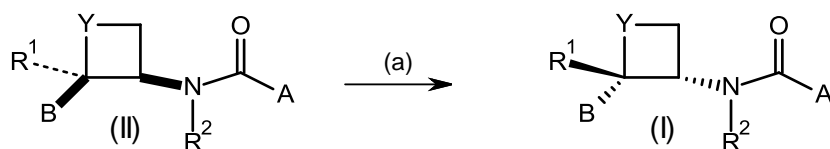


15 La tabla 56 proporciona 80 compuestos de fórmula (IA) donde A es 2-yodofuran-3-ilo (A56) e Y, R₁, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son como se definen en cada columna de la tabla P.



Los compuestos de la invención pueden prepararse a través de una variedad de métodos, ilustrados en los esquemas 1 a 9.

20 ESQUEMA 1



El esquema 1 proporciona métodos para producir los compuestos de fórmula (I).

25 Etapa (a)

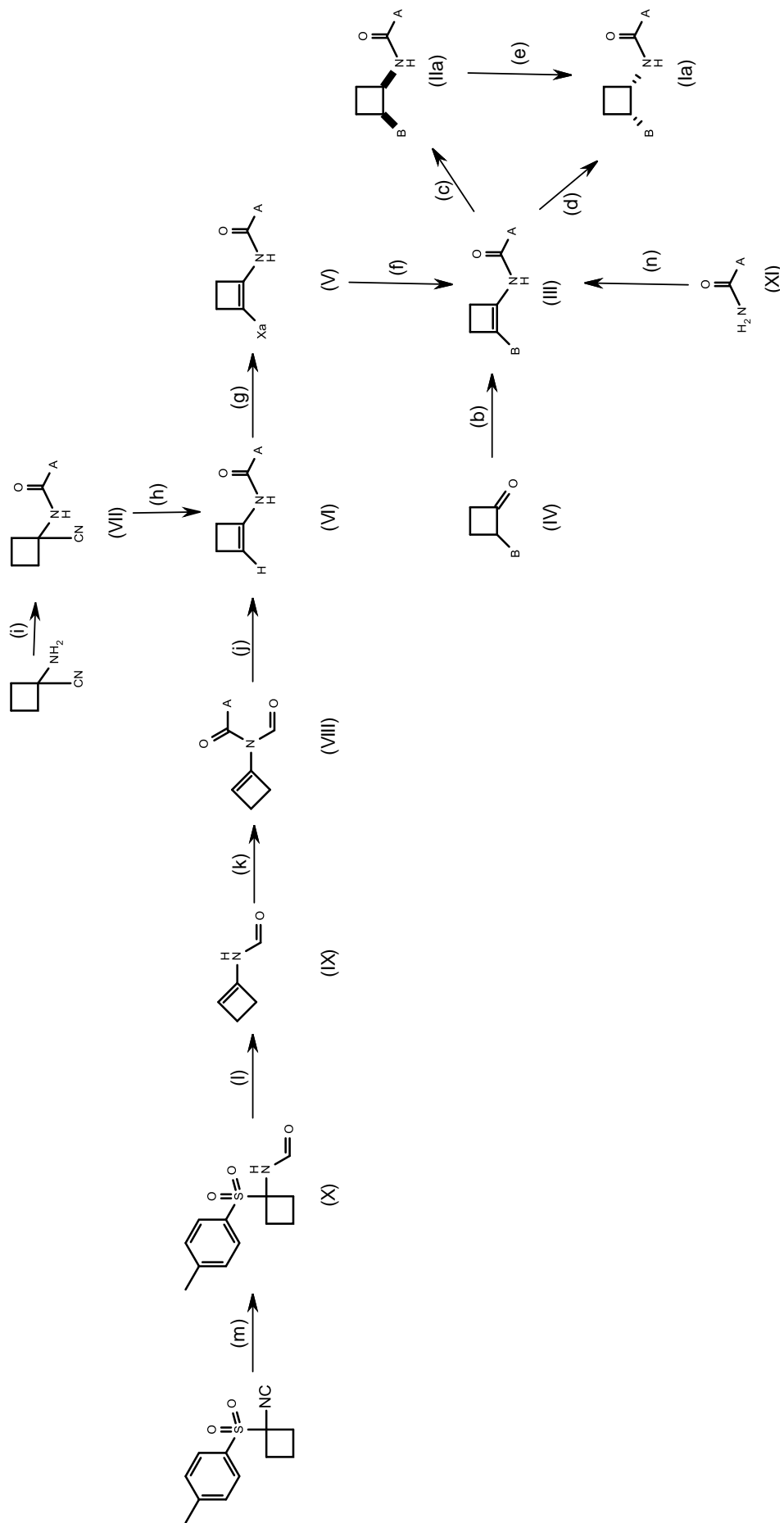
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante resolución de un compuesto de fórmula (II), que es una mezcla racémica del compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, a través de métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización de un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) sobre acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas específicas, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, mediante el uso de éteres de corona quirales, donde únicamente un enantiómero es

30

5 complejo, o mediante conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo mediante reacción de un racemato de producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo ácido canfórico, tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y mediante separación de la mezcla de diastereoisómeros que puede obtenerse de esta forma, por ejemplo, mediante cristalización fraccional basada en sus solubilidades diversas, para proporcionar los diastereoisómeros, a partir de los cuales puede liberarse el enantiómero deseado mediante la acción de agentes adecuados, por ejemplo agentes básicos.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante el uso de las técnicas descritas a continuación, o mediante los métodos descritos en WO2013/143811.

ESQUEMA 2



ESQUEMA 2

El esquema 2 proporciona métodos para producir los compuestos de fórmula (Ia), que es un compuesto de fórmula (I) donde Y es CH₂, R1 es H y R2 es H, compuestos de fórmula (IIa), que es un compuesto de fórmula (II) donde Y es CH₂, R1 es H y R2 es H, compuestos de fórmula (III), compuestos de fórmula (V), compuestos de fórmula (VI), compuestos de fórmula (VII), compuestos de fórmula (VIII), compuestos de fórmula (IX) y compuestos de fórmula (X). Cada uno de estos métodos forman parte de la invención.

Etapa (b)

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV) mediante tratamiento con tetraalcoxido de titanio y amoníaco seguido del tratamiento con un cloruro ácido de fórmula A-CO-Cl, donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (III) también pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV) mediante tratamiento con trialkilaluminio y una amida de fórmula A-CO-NH₂, donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I).

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) y una amida de fórmula A-CO-NH₂ donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) en la presencia de un ácido de Bronsted, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, y mediante destilación azeotrópica de agua, por ejemplo, con tolueno.

Etapa (c)

El compuesto de fórmula (IIa) puede prepararse mediante reducción del compuesto de fórmula (III). Un agente reductor típico es el hidrógeno molecular en la presencia de un catalizador. Los catalizadores típicos son metales de transición o sus sales o complejos. El uso de un catalizador racémico o aquiral proporciona un compuesto de fórmula (IIa).

Etapa (d)

El compuesto de fórmula (Ia) puede prepararse mediante reducción del compuesto de fórmula (III) mediante el uso de hidrógeno molecular en la presencia de un catalizador. Puede utilizarse un catalizador quiral o enriquecido enantioméricamente para preparar los compuestos de fórmula (Ia). Una descripción de catalizadores, que puede utilizarse para reducir enamidas a amidas enriquecidas enantioméricamente, puede encontrarse en Hu, X-P., Zheng, Z. en *Chiral Amine Synthesis*, Editado por Nugent, T. C. (2010), 273-298; también en Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* (2010), 352(5), 753-819; también en Genet, J. P. *ACS Symposium Series* (1996), 641 (Reductions in Organic Synthesis), 31-51. Un ejemplo de una reducción con un catalizador de rutenio se proporciona en Noyori et al, *J.Org.Chem.* 1994, 59, 297-310.

Etapa (e)

Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse mediante resolución de un compuesto de fórmula (II) mediante el uso de métodos análogos a aquellos descritos anteriormente en el Etapa (a).

Etapa (f)

Los compuestos de fórmula (III) pueden formarse también mediante tratamiento de compuestos de fórmula (V), donde Xa es un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, y A es como se define en la presente para compuestos de fórmula (I), con un agente arilante de fórmula B-M, donde B es como se define en la presente para compuestos de fórmula (I) y M es un metal o metaloide. Los ejemplos de B-M son aril-litio, arilo de Grignard, haluro de zinc de arilo, boronato o ácido aril borónico de o aril trimetilsilano. El acoplamiento de B-M con (V) se ve asistido mediante catálisis. Los catalizadores típicos son catalizadores metálicos de transición. Los catalizadores metálicos de transición típicos son sales de paladio, níquel, cobalto o hierro. Estas sales a menudo forman un complejo con ligandos, tales como, fosfinas, aminas o carbenos.

Etapa (g)

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (VI), donde A se define en la presente para los compuestos de fórmula (I), con un agente halogenante. Los agentes halogenantes comunes son N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida, Cl₂,

Br2 e I2.

Etapa (h)

5 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (VII), donde A se define en la presente para los compuestos de fórmula (I), con una base. Las bases típicas que pueden utilizarse para esta transformación son alcóxidos metálicos, hidruros metálicos y amidas metálicas. Las bases preferidas son alcóxidos metálicos, en particular alcóxido de sodio, más preferentemente t-butóxido de sodio.

10

Etapa (i)

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante acilación de 1-ciano-ciclobutanamina con un agente acilante de fórmula (XXI)

15

A-C(=O)-R* (XXI),

20 donde A se define según la fórmula I, y R* es halógeno, hidroxilo o alcoxiC₁₋₆, preferentemente cloro, en la presencia de una base, tal como trietilamina, base de Hunig, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina o quinolina, pero preferentemente trietilamina, y generalmente en un disolvente, tal como dietiléter, TBME, THF, diclorometano, cloroformo, DMF o NMP, durante entre 10 minutos y 48 horas, preferentemente de 12 a 24 horas, y entre 0°C y reflujo, preferentemente de 20 a 25°C.

25 Cuando R* es hidroxilo, se puede utilizar un agente de acoplamiento, tal como benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfoniohexafluorofosfato, cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC) o 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI).

Etapa (j)

30

Los compuestos de fórmula (VI) también pueden prepararse mediante hidrólisis selectiva de compuestos de fórmula (VIII) mediante el uso de una base. Las bases típicas que pueden utilizarse para esta transformación son alcóxidos metálicos, carbonatos metálicos. De forma alternativa, los compuestos de fórmula (VIII) pueden calentarse en alcoholes tal como etanol o isopropanol.

35

Etapa (k)

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse mediante acilación de compuestos de fórmula (IX) con un agente acilante de fórmula (XXI), mediante el uso de la metodología descrita anteriormente en el Etapa (i).

40

Etapa (l)

45 El compuesto de fórmula (IX) puede prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (VIII) mediante el uso de una base. Las bases típicas que pueden utilizarse para esta transformación son alcóxidos metálicos, hidruros metálicos y amidas metálicas. Las bases preferidas son alcóxidos metálicos, en particular alcóxido de sodio, más preferentemente t-butóxido de sodio.

Etapa (m)

50

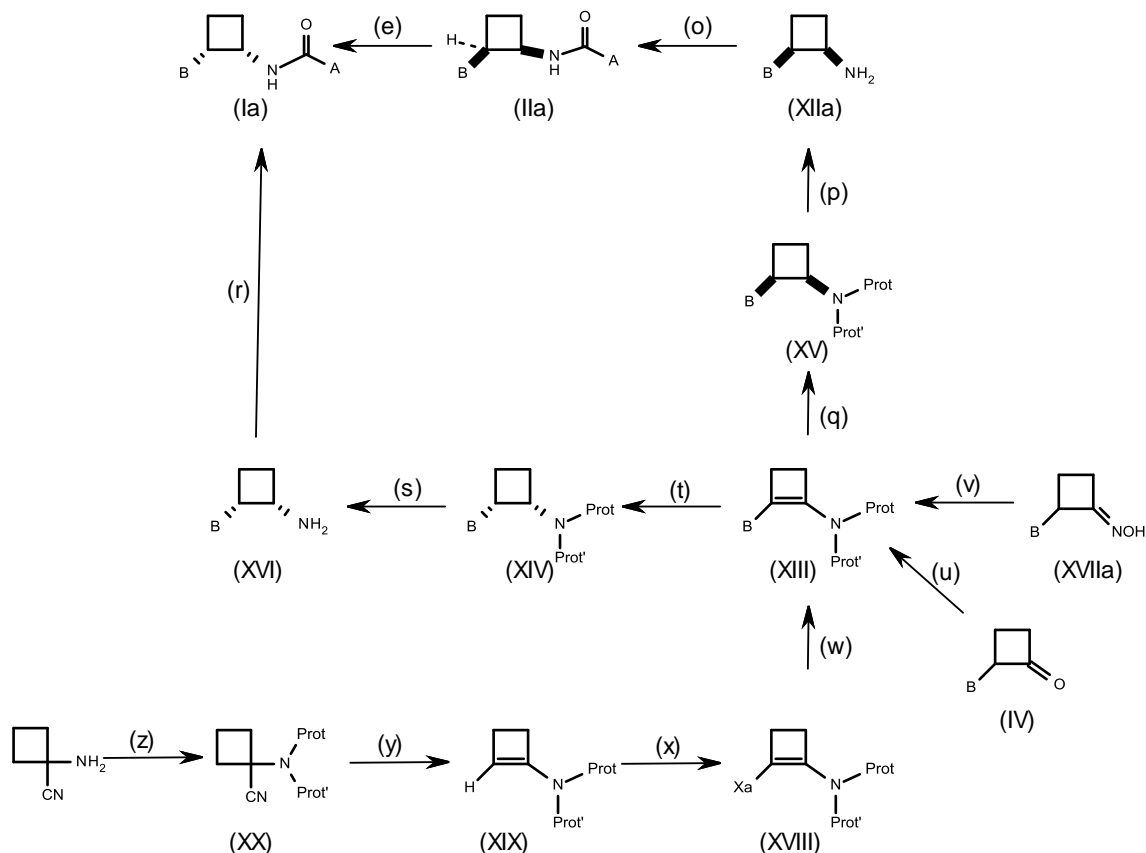
El compuesto de fórmula (X) puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto conocido 1-(1-isocianociclobutil)sulfonyl-4-metil-benceno mediante el uso de ácido. Los ácidos típicos que pueden utilizarse para esta transformación son ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácidos carboxílicos tal como ácido acético o ácido cítrico.

55

Etapa (n)

60 Los compuestos de fórmula (III) también pueden prepararse mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (XI) donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) con un hidruro de dialquilaluminio seguido del tratamiento con un compuesto de fórmula (IV) y tratamiento adicional de un cloruro ácido tal como cloruro de acetilo, un anhídrido ácido tal como anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético o un sulfonilcloruro tal como p-toluenosulfonilcloruro.

ESQUEMA 3



El esquema 3 proporciona métodos para producir los compuestos de fórmula (Ia),

5

compuestos de fórmula (IIa), compuestos de fórmula (XIIa), que es un compuesto de fórmula (XII) donde Y es CH₂, R₁ es H y R₂ es H, compuestos de fórmula (XIII), compuestos de fórmula (XIV) donde Prot y Prot' son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (XIII), compuestos de fórmula (XV) donde Prot y Prot' son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (XIII), compuestos de fórmula (XVI) donde Prot y Prot' son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (XIII), compuestos de fórmula (XVIII), compuestos de fórmula (XIX) donde Prot y Prot' son como se definen en la presente para un compuesto de fórmula (XIII) y compuestos de fórmula (XX). Cada uno de estos métodos forma parte de la invención.

10

15 Etapa (o)

Los compuestos de fórmula (IIa) también pueden formarse mediante tratamiento de aminas de fórmula (XIIa) con un agente acilante de fórmula (XXI) mediante el uso de la metodología descrita anteriormente en el Etapa (i).

20

Los compuestos de fórmula (XIIa) pueden prepararse tal como se describió en WO2013/143811 o tal como se describe a continuación.

25 Etapa (p)

25

Los compuestos de fórmula (XIIa) también pueden formarse mediante desprotección de compuestos de fórmula (XV). Los grupos de amina protegidos son bien conocidos, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta edición, Wiley 2007, páginas 696 a 926. Los métodos de desprotección dependen del grupo protector y son bien conocidos y se describen en Wuts y Greene. Los grupos protectores preferidos son amidas y carbamatos.

30

Etapa (q)

Los compuestos de fórmula (XV) se preparan mediante reducción de los compuestos de fórmula (XIII).

Esta reducción se lleva a cabo preferentemente con hidrógeno molecular, preferentemente en la presencia de un catalizador. El catalizador es preferentemente una sal metálica o complejo metálico, donde el metal es preferentemente un metal de transición (por ejemplo, Ir, Rh, Pd, Ni y Ru). Los catalizadores aquirales o racémicos llevarán a compuestos de fórmula (XV).

5

Etapa (r)

Los compuestos de fórmula (Ia) también pueden formarse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XVI), donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I), con un agente acilante de fórmula (XXI) mediante el uso de la metodología descrita anteriormente en el Etapa (i).

10

Etapa (s)

Los compuestos de fórmula (XVI) se forman mediante desprotección de compuestos de fórmula (XIV). Los grupos de amina protegidos son bien conocidos, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta edición, Wiley 2007, páginas 696 a 926. Los métodos de desprotección dependen del grupo protector y son bien conocidos y se describen en Wuts y Greene. Los grupos protectores preferidos son amidas y carbamatos.

15

Etapa (t)

Los compuestos de fórmula (XIV) se preparan mediante reducción de los compuestos de fórmula (XIII). Esta reducción se lleva a cabo preferentemente con hidrógeno molecular, preferentemente en la presencia de un catalizador. El catalizador es preferentemente una sal metálica o complejo metálico, donde el metal es preferentemente un metal de transición (por ejemplo, Ir, Rh, Pd, Ni y Ru). Los catalizadores enriquecidos enantioméricamente, tales como aquellos mencionados en el Etapa (d), conducen a los compuestos de fórmula (XIV).

25

Etapa (u)

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos de fórmula (IV) con amoníaco y tetraalcóxido de titanio seguido de tratamiento con un agente de derivatización. Los agentes de derivatización preferidos son cloruro ácido y anhídridos. Los ejemplos de esta metodología se describen en Reeves *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 1400-1404.

30

35

Etapa (v)

Los compuestos de fórmula (XIII) también pueden formarse mediante tratamiento de los compuestos de fórmula (XVIIa), que es un compuesto de fórmula (XVII) donde Y es CH₂ y R₁ es hidrógeno, con un agente de reducción en la presencia de un agente acilante. Los agentes de reducción preferidos son metal de hierro, una sal de hierro II o una fosfina. El agente de acilación preferido es anhídrido acético. Los ejemplos de esta metodología pueden encontrarse en Guan, Z-H. *et al*. *J. Org. Chem.* (2011), 76(1), 339-341 y en las referencias allí citadas.

40

45

Etapa (w)

Los compuestos de fórmula (XIII) también pueden formarse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XVIII) con un agente arilante de fórmula B-M, donde B es como se define en la fórmula I, y M es un metal o metaloide. Los ejemplos de B-M son aril-litio, arilo de Grignard, haluro de zinc de arilo, boronato o ácido aril borónico o aril trimetilsilano. El acoplamiento de B-M con (XVIII) es asistido por catálisis. Los catalizadores típicos son catalizadores metálicos de transición. Los catalizadores metálicos de transición típicos son sales de paladio, níquel, cobalto o hierro. Estas sales a menudo forman un complejo con ligandos, tales como, fosfinas, aminas o carbenos.

50

55

Etapa (x)

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XIX) con un agente halogenante. Los agentes halogenantes comunes son N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida, Cl₂, Br₂ e I₂.

60

Etapa (y)

Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XX) con una base. Las bases típicas que pueden utilizarse para esta transformación son alcóxidos

metálicos, hidruros metálicos y amidas metálicas. Las bases preferidas son alcóxidos metálicos, en particular alcóxido de sodio, más preferentemente t-butóxido de sodio.

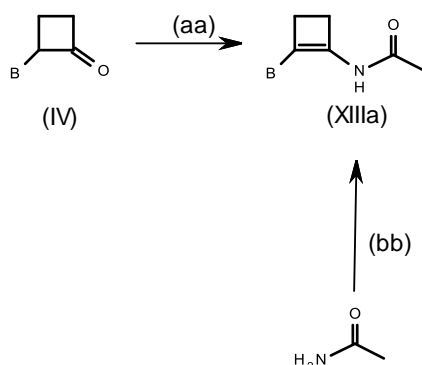
Etapa (z)

5

Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse mediante protección de 1-ciano-ciclobutanamina con grupos protectores Prot y Prot'. Los grupos de amina protegidos se conocen bien, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene *en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ta edición, Wiley 2007, páginas 696 a 926. Los métodos de protección dependen del grupo protector y se conocen bien y se describen en Wuts y Greene. Los grupos protectores preferidos son amidas y carbamatos.

10

ESQUEMA 4



15

El esquema 4 proporciona métodos para producir los compuestos de fórmula (XIIIa), que es un compuesto de fórmula (XIII) donde Prot' es hidrógeno y Prot es COR17 donde R17 es metilo. Cada uno de estos métodos forma parte de la invención.

Etapa (aa)

Los compuestos de fórmula (XIIIa) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV) mediante tratamiento con trialquilaluminio y acetamida.

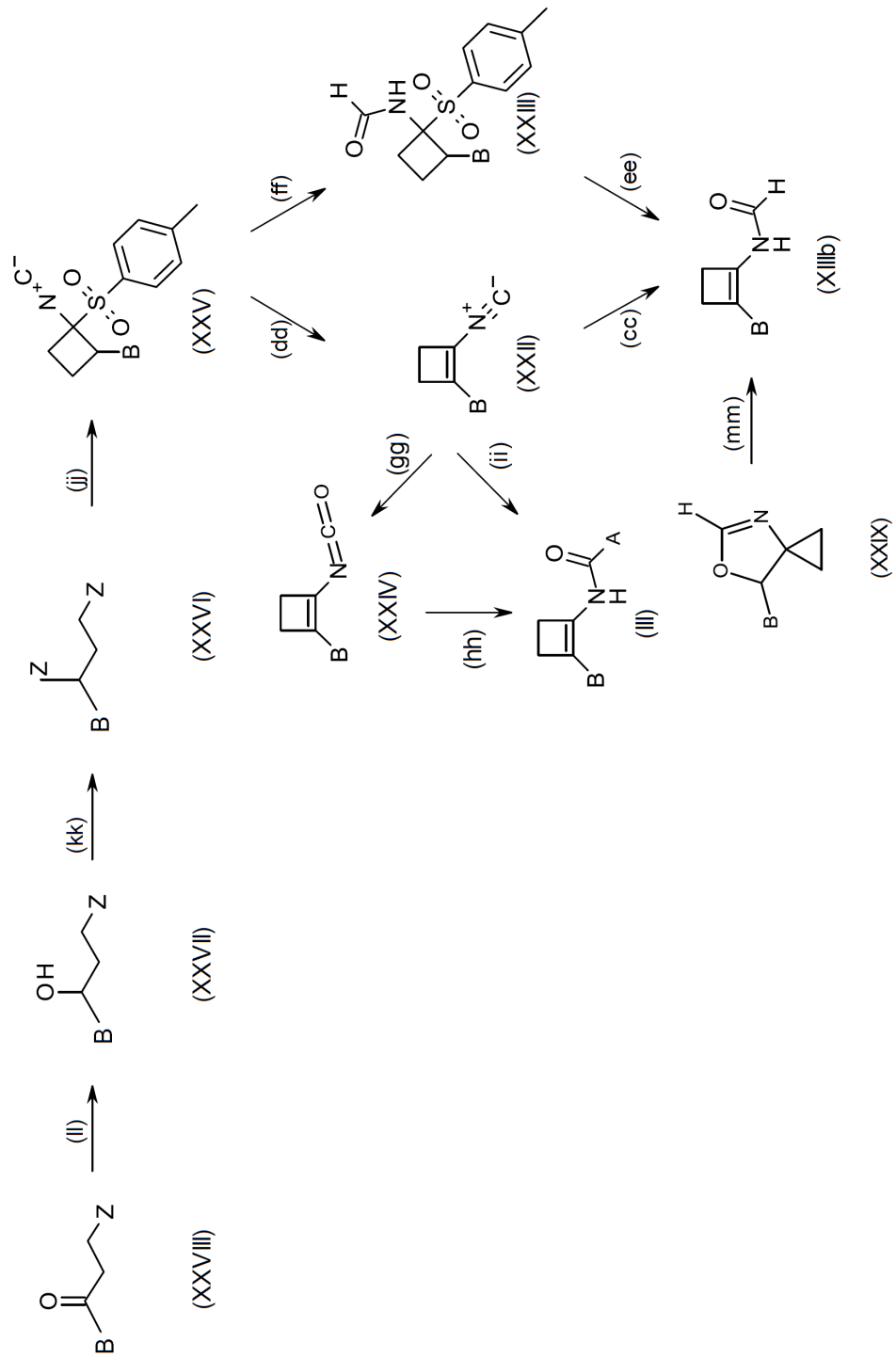
De manera alternativa, los compuestos de fórmula (XIIIa) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) y acetamida en la presencia de un ácido de Bronsted, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, y mediante destilación azeotrópica de agua, por ejemplo, con tolueno.

Etapa (bb)

30

Los compuestos de fórmula (XIIIa) también pueden prepararse mediante tratamiento de acetamida con un hidruro de dialquilaluminio seguido de tratamiento con un compuesto de fórmula (IV) y tratamiento adicional de un cloruro ácido tal como cloruro de acetilo, un anhídrido ácido tal como anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético o un sulfonilcloruro tal como p-toluenosulfonilcloruro.

ESQUEMA 5



ESQUEMA 5

5 El esquema 5 proporciona métodos para producir los compuestos de fórmula (III), (XIIIb), que es un compuesto de fórmula (XIII) donde Prot' es hidrógeno y Prot es COR17 donde R17 es hidrógeno, los compuestos de fórmula (XXII), los compuestos de fórmula (XXIII), los compuestos de fórmula (XXIV), los compuestos de fórmula (XXV) y los compuestos de fórmula (XXIX). Cada uno de estos métodos forma parte de la invención.

Etapa (cc)

10

Los compuestos de fórmula (XIIIb) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXII) con agua y un ácido tal como ácido cítrico o con agua y una base tal como hidróxido de sodio.

Etapa (dd)

15

Los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXV) con una base tal como hidróxido de sodio.

Etapa (ee)

20

Los compuestos de fórmula (XXIIIb) también pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXIII) con una base.

Etapa (ff)

25

Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXIV) con agua y un ácido o una base.

Etapa (gg)

30

Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (XXII) con un agente oxidante tal como la combinación de DMSO y anhídrido trifluoroacético.

Etapa (hh)

35

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula A-M donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y M es un metal o metaloide: por ejemplo, los compuestos de fórmula A-M pueden ser, a modo no taxativo, reactivos de Grignard de arilo o heteroarilo, aril- o heteroaril-litio o haluro de zinc de arilo o heteroarilo.

40

Etapa (ii)

45

Los compuestos de fórmula (III) también pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXII) con compuestos de fórmula A-G donde A es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y G es halógeno, un perfluorosulfonato o una sal de diazonio en la presencia de un catalizador tal como paladio(0) y un ligando de fosfina o en la presencia de una base tal como acetato de potasio o carbonato de cesio.

50

Etapa (jj)

55

Los compuestos de fórmula (XXV) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXVI) donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y cada Z puede ser independientemente un halógeno, un mesilato, un tosilato o cualquier otro grupo saliente con isocianuro de toluenosulfonilmetilo y una base.

60

Etapa (kk)

60

Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXVI) donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) y cada Z puede ser independientemente un halógeno, un mesilato, un tosilato o cualquier otro grupo saliente. Por ejemplo, cuando Z es cloro, el compuesto de fórmula (XXVI) puede obtenerse mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (XXVII) con un agente deshidratante y una fuente de cloro tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, oxicluro de fósforo, cloruro cianurónico,

ácido clorhídrico o tricloruro de fósforo. Cuando Z es un mesilato o un tosilato, el compuesto de fórmula (XXVI) puede obtenerse mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (XXVII) con cloruro de metanosulfonilo o paratoluenosulfonilcloruro, respectivamente.

5 Etapa (ll)

Los compuestos de fórmula (XXVII) pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos de fórmula (XXVIII), donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) con un agente reductor.

10

El entendido en la técnica comprenderá que la selección de la base utilizada para tratar los compuestos de fórmula (XXV), así como la naturaleza de B en el compuesto de fórmula (XXV) junto con otras condiciones seleccionadas determinará si se forma el compuesto de fórmula (XXII) o el compuesto de fórmula (XXIII). Además, el entendido en la técnica comprenderá que las Etapas (jj), (dd) y (cc) o (jj), (ff) y (ee) pueden llevarse a cabo *in situ* y que los compuestos de fórmula (XXV), (XXII) o (XXIII) pueden aislarse pero que no es necesario.

15

Etapa (mm)

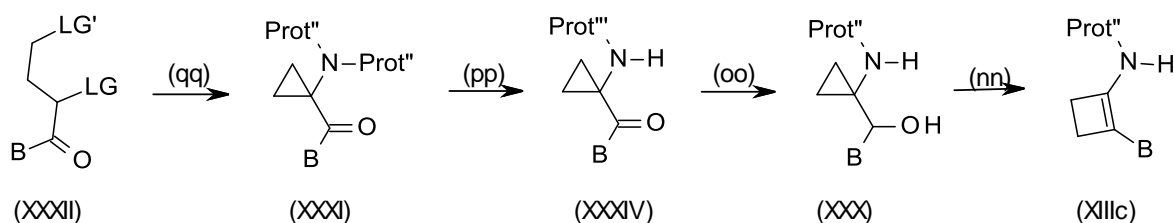
20

Los compuestos de fórmula (XIIIb) también pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXIX) con un ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4 , o un ácido de Brönsted tal como HCl disuelto en un disolvente orgánico, o ácido sulfúrico. Los compuestos de fórmula (XXIX), donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I), pueden prepararse mediante deshidratación de los compuestos de fórmula (XXXa), que es un compuesto de fórmula (XXX) donde Prot'' representa formilo, o mediante condensación del anión de ciclopropilisonitrilo con un compuesto de fórmula B-CHO donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en Harms, R.; Schoellkopf, U.; Muramatsu, M. *Justus Liebigs Ann.Chem.* **1978**, 1194-201.

25

ESQUEMA 6

30



El esquema 6 proporciona métodos para producir los compuestos de fórmula (XXXI), compuestos de fórmula (XXXIV), compuestos de fórmula (XXX) y compuestos de fórmula (XIIIc) donde Prot'' es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (XXXI). Cada uno de estos métodos forma parte de la invención.

35

Etapa (nn)

40

Los compuestos de fórmula (XIIIc) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXX) con un agente de deshidratación tal como complejo de piridina de trióxido de azufre o cloruro de tionilo o $(\text{Py} \cdot \text{SO}_3)$ en un disolvente adecuado, o cloruro de acetilo o anhídrido acético en la presencia de un ácido de Brönsted, tal como ácido sulfúrico, o HCl en un disolvente orgánico, o un ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

45

Etapa (oo)

Los compuestos de fórmula (XXX) pueden prepararse mediante reducción del grupo de cetona de compuestos de fórmula (XXXIV) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, hidruro de aluminio de litio o borohidruro de sodio.

50

Etapa (pp)

Puede accederse a los compuestos de fórmula (XXXIV) a partir de compuestos de fórmula (XXXI) mediante desprotección de un grupo Prot''. Por ejemplo, cuando Prot'' es una amida, puede quitarse mediante adición, por ejemplo cuando R17 representa hidrógeno, de una solución acuosa de hidróxido de

55

sodio al finalizar la reacción. Si se escogió hidróxido de sodio como la base de ciclización, esta etapa puede llevarse a cabo junto con la etapa (qq) en un procedimiento de una maceta. El uso de exceso de hidróxido de sodio asegura que el material desprotegido antes de la ciclización se transforme adicionalmente en compuestos de fórmula (XXXIV).

5

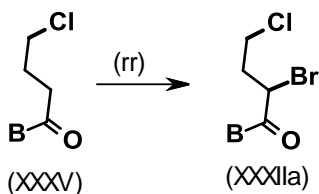
Etapa (qq)

Los compuestos de fórmula (XXXI) donde, por ejemplo, Protⁿ es una amida, pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXXII) donde LG y LG' se seleccionan de forma independiente de halógeno, mesilato, tosilato o cualquier otro grupo saliente común, con (R17CO)₂N-M donde R17 representa hidrógeno, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, alcoxialquiloC₁-C₄, alquenoC₂-C₄, bencilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R18; donde cada R18 independientemente uno de otro representa halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, haloalquiltioC₁-C₄, o nitro; y -M es un metal o metaloide, tal como, por ejemplo, a modo no taxativo, sodio o potasio. Se requiere la presencia de una base para la ciclización luego de que tuvo lugar la sustitución, la base puede ser, por ejemplo, a modo no taxativo, una base de Brönsted tal como sales de carbonato de sodio o potasio o hidróxido de sodio o potasio. La base puede ser también un exceso de (R17CO)₂N-M.

Si se escoge hidróxido de sodio como la base de ciclización, la etapa (pp) puede llevarse a cabo junto con la etapa (qq) en un procedimiento de una maceta. El uso de exceso de hidróxido de sodio asegura que el material desprotegido antes de la ciclización se transforme adicionalmente en compuestos de fórmula (XXXIV).

ESQUEMA 7

25



El esquema 7 proporciona métodos para producir los compuestos de fórmula (XXXIIa), que es un compuesto de fórmula (XXXII) donde LG' es cloro y LG es bromo. Cada uno de estos métodos forma parte de la invención.

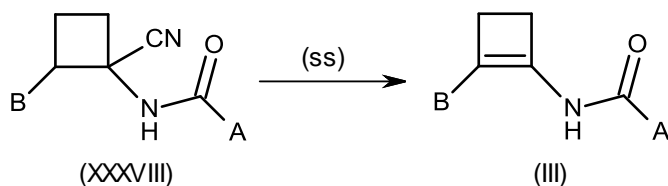
30

Etapa (rr)

Los compuestos de fórmula (XXXIIa) pueden prepararse mediante tratamiento de las cetonas (XXXV) donde B es como se define en la presente para un compuesto de fórmula (I) (obtenido, por ejemplo, mediante acilación de Friedel-Crafts con un cloruro de acilo adecuado tal como se describe en [Bream, R. N.; Hulcoop, D. G.; Gooding, S. J.; Watson, S. A.; Blore, C. Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 2043-2050 o Huang, L.-F.; Kim, J.-W.; Bauer, L.; Doss, G. J. Heterocycl. Chem. 1997, 34, 469-476], mediante adiciones de Grignard en la amida de Weinreb tal como se describe en [Pablo, O.; Guijarro, D.; Yus, M. J. Org. Chem. 2013, 78, 9181-9189]) mediante tratamiento con bromuro molecular, en la presencia de ácido bromhídrico catalítico en ácido acético, en un disolvente inerte adecuado tal como halogenoalcanos. Los ejemplos de esta metodología para la brominación se describen en [Boeckmann, K.; Stroech, K.; Dutzmann, S.; Reinecke, P.; DE3704261A1, Bayer A.-G., Fed. Rep. Ger. 1988; p. 10 pp.].

ESQUEMA 8

45



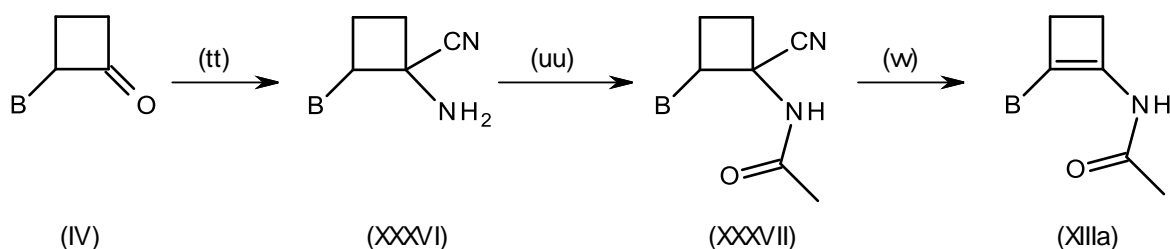
El esquema 8 proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula (III). Cada uno de estos métodos forma parte de la invención.

50

Etapa (ss)

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXXVIII), donde A y B se definen en la presente para un compuesto de fórmula (I) con una base. Las bases típicas que pueden utilizarse para esta transformación son alcóxidos metálicos, hidruros metálicos y amidas metálicas. Las bases preferidas son alcóxidos metálicos, en particular alcóxido de sodio, más preferentemente t-butóxido de sodio. Los compuestos de fórmula (XXXVIII) pueden prepararse mediante acilación de compuestos de fórmula (XXXVI) con un agente acilante de fórmula (XXI), mediante el uso de la metodología descrita anteriormente en la etapa (i). La relación de isómeros *cis* y *trans* del compuesto de fórmula (XXXVIII) no es de importancia para esta etapa.

ESQUEMA 9



El esquema 9 proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula (XXXVI), compuestos de fórmula (XXXVII) y compuestos de fórmula (XIIIa). Cada uno de estos métodos forma parte de la invención.

Etapa (vv)

Los compuestos de fórmula (XIIIa) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (XXXVII) con una base. Las bases típicas que pueden utilizarse para esta transformación son alcóxidos metálicos, hidruros metálicos y amidas metálicas. Las bases preferidas son alcóxidos metálicos, en particular alcóxido de sodio, más particularmente t-butóxido de sodio. La relación de isómeros *cis* y *trans* del compuesto de fórmula (XXXVII) no es de importancia para esta etapa.

Etapa (uu)

Los compuestos de fórmula (XXXVII) pueden prepararse mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (XXXVI) con un agente acetilante tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético. La relación de isómeros *cis* y *trans* del compuesto de fórmula (XXXVI) no es de importancia para esta etapa. Una mezcla *cis:trans* de los isómeros del compuesto de fórmula (XXXVI) conduce a una mezcla *cis:trans* de isómeros del compuesto de fórmula (XXXVII).

Etapa (tt)

Los compuestos de fórmula (XXXVI) pueden prepararse mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con amoníaco y cianuro. El amoníaco y cianuro pueden utilizarse en la forma de sus sales. Un exceso de ácido puede ser ventajoso.

Para preparar todos los compuestos adicionales de fórmula I funcionalizados de conformidad con las definiciones de A, B, R1 y R2, existe una gran cantidad de métodos estándar conocidos adecuados, tal como alquilación, halogenación, acilación, amidación, oximación, oxidación y reducción. La elección de los métodos de preparación que son adecuados depende de las propiedades (reactividad) de los sustituyentes en los intermediarios.

Estas reacciones pueden llevarse a cabo de forma conveniente en un disolvente.

Estas reacciones pueden llevarse a cabo de forma conveniente a varias temperaturas.

Estas reacciones pueden llevarse a cabo de forma conveniente en una atmósfera inerte.

Los reactivos pueden reaccionar en la presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas son hidróxidos de metal alcalinotérreo o metal alcalino, hidruros de metal alcalinotérreo o metal alcalino,

5 amidas de metal alcalinotérreo o metal alcalino, alcóxidos de metal alcalinotérreo o metal alcalino, acetatos de metal alcalinotérreo o metal alcalino, carbonatos de metal alcalinotérreo o metal alcalino, dialquilamidas de metal alcalinotérreo o metal alcalino o alquilendiaminas, alquilaminas, alquilsililamidas de metal alcalinotérreo o metal alcalino, cicloalquilaminas saturadas o no saturadas N-alquiladas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Los ejemplos que pueden mencionarse son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, metóxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

15 Los reactivos pueden reaccionar entre sí como tales, es decir, sin agregar un disolvente o diluyente. En la mayoría de los casos, sin embargo, es ventajoso agregar un diluyente o disolvente inerte o una mezcla de estos. Si la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, las bases que se utilizan en exceso, tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o N,N-dietilanilina, también pueden actuar como disolventes o diluyentes.

20 La reacción se lleva a cabo de forma ventajosa en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente +140°C, preferentemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente +100°C, en varios casos en el intervalo entre temperatura ambiente y aproximadamente +80°C.

25 El compuesto de fórmula (I) puede convertirse de forma conocida por sí misma en otro compuesto de fórmula (I) mediante reemplazo de uno o más sustituyentes del compuesto de fórmula (I) de partida en la forma regular mediante otro u otros sustituyentes de conformidad con la invención.

30 En función de la elección de las condiciones de reacción y materiales de partida que son adecuados en cada caso, es posible, por ejemplo, únicamente en una etapa de reacción, reemplazar un sustituyente por otro sustituyente de conformidad con la invención, o una pluralidad de sustituyentes puede reemplazarse por otros sustituyentes de conformidad con la invención en la misma etapa de reacción.

35 Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de una forma conocida por sí misma. De este modo, por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) se obtienen mediante tratamiento con un reactivo de intercambio de iones adecuado o ácidos adecuados y las sales con bases se obtienen mediante tratamiento con un reactivo de intercambio de iones adecuado o base adecuada. La sal se escoge en función de sus resistencias para el uso del compuesto, tal como la resistencia fisiológica o agrícola.

40 Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse de forma regular en los compuestos libres I, sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo intercambiador de iones adecuado y sales con bases, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo intercambiador de iones adecuado.

45 Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse de forma conocida por sí misma en otras sales de compuestos de fórmula (I), sales de adición de ácido, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, por ejemplo mediante tratamiento de una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato con una sal metálica adecuada tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo, acetato de plata, en un disolvente adecuado en el cual se forma una sal inorgánica, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y, por lo tanto, se precipita desde la mezcla de reacción.

50 En función del procedimiento o las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula (I), que tienen propiedades que forman sal, pueden obtenerse en forma libre o en la forma de sales.

55 Las mezclas de diastereoisómeros o mezclas de racematos de los compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal, que pueden obtenerse en función de los materiales de partida y procedimientos que se escogieron, pueden separarse de forma conocida en diastereoisómeros o racematos puros sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, mediante cromatografía, destilación y/o cristalización fraccional.

60 Tal como se analizó anteriormente, los sustituyentes en R3, R4, R5, R6, R10, R11 y R12 pueden conducir a otros enantiómeros y diastereoisómeros en proceso de formación. Estos también forman parte de la invención.

Las mezclas enantioméricas, tales como racematos, que pueden obtenerse de forma similar, pueden

5 resolverse en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización de un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) sobre celulosa de acetilo, con la ayuda de
 10 microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas específicas, a través de formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, mediante el uso de éteres de corona quirales, donde únicamente un enantiómero es complejo, o mediante conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo mediante reacción de un racemato de producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo ácido canfórico, tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y mediante separación de la mezcla de diastereoisómeros que puede obtenerse de esta
 15 forma, por ejemplo, mediante cristalización fraccional basada en sus solubilidades diversas, para proporcionar los diastereoisómeros, a partir de los cuales puede liberarse el enantiómero deseado mediante la acción de agentes adecuados, por ejemplo agentes básicos.

Los enantiómeros o diastereoisómeros puros pueden obtenerse de conformidad con la invención no solo mediante separación de mezclas de isómeros adecuadas, sino también mediante métodos generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo, mediante realización del proceso de conformidad con la invención con materiales de partida de una estereoquímica adecuada.

Los N-óxidos pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (I) con un agente oxidante adecuado, por ejemplo el H_2O_2 /aducto de urea en la presencia de un anhídrido ácido, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético. Dichas oxidaciones se conocen en la bibliografía, por ejemplo, de J. Med. Chem., 32 (12), 2561-73, 1989 o WO 00/15615 o C. White, Science, vol 318, página 783, 2007.

20 Puede ser ventajoso aislar o sintetizar en cada caso el isómero biológicamente más eficaz, por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero, o mezcla de isómeros, por ejemplo, mezcla de enantiómeros o mezcla de diastereoisómeros, si los componentes individuales tienen una actividad biológica diferente.

Los compuestos de fórmula (I) en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden, si correspondiera, obtenerse también en la forma de hidratos y/o incluir otros disolventes, por ejemplo aquellos que pueden haberse utilizado para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Los compuestos de conformidad con la invención pueden utilizarse para controlar o destruir plagas tales como insectos y/u hongos que ocurren en particular en plantas, especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, en horticultura y en selvas, o en órganos, tales como frutas, flores, follaje, tallos, tubérculos, semillas o raíces, de dichas plantas y, en algunos casos, aun órganos vegetales que se forman más tarde en el tiempo permanecen protegidos contra estas plagas. Los compuestos de fórmula (I) de conformidad con la invención son ingredientes activos valiosos de forma preventiva y/o curativa en el campo del control de plagas, aun a bajas velocidades de aplicación, que pueden utilizarse contra plagas resistentes a pesticidas tales como insectos y hongos, dichos compuestos de fórmula (I) tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por especies de sangre caliente, pescados y plantas. Por consiguiente, la presente invención también hace disponible una composición pesticida que comprende compuestos de la invención, tal como de fórmula (I).

Actualmente se descubrió que los compuestos de fórmula I de conformidad con la invención tienen, con fines prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para proteger animales y plantas útiles contra el ataque y daño de nematodos. Por consiguiente, la presente invención también hace disponible una composición nematocida que comprende compuestos de la invención, tal como de fórmula (I).

Se ha descubierto también que los compuestos de fórmula I de conformidad con la invención tienen, con fines prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para proteger animales y plantas útiles contra el ataque y daño de hongos. Por consiguiente, la presente invención también hace disponible una composición fungicida que comprende compuestos de la invención, tal como de fórmula (I).

De este modo, en un aspecto adicional, la invención también se refiere a un método para controlar el daño a la planta y partes de esta mediante nematodos de parásitos vegetales (nematodos endoparasíticos, semiendoparasíticos y ectoparasíticos), especialmente nematodos de parásitos vegetales tales como nematodos del nudo de la raíz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies de *Meloidogyne*; nematodos que forman quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii*, y otras especies *Heterodera*; nematodos de la agalla de la semilla, especie *Anguina*; nematodos foliares y de tallo, especie *Aphelenchoides*; nematodos de aguijón, *Eelionolaimus longicaudatus* y otras especies *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies *Bursaphelenchus*; nematodos del anillo, especie *Criconea*, especie *Criconemella*, especie *Criconemoides*, especie *Mesocriconea*; nematodos del tallo y bulbo, destructor

5 *Ditylenchus*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies *Ditylenchus*; nematodos de la lezna, especie *Dolichodoros*; nematodos espirales, *Heliocotylenchus multicoloratus* y otras especies *Helicotylenchus*; nematodos de la vaina y fitoparásitos, especie *Hemicycliophora* y especie *Hemicriciconemoides*; especie *Hirshmanniella*; nematodos lanza, especie *Hoploaimus*; falsos nematodos del nudo de la raíz, especie *Nacobbus*; nematodos aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies *Longidorus*; nematodos de clavija, especie *Pratylenchus*; nematodos de la lesión, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies *Pratylenchus*; nematodos barrenadores, *Radopholus similis* y otras especies *Radopholus*; nematodos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* y otras especies *Rotylenchus*; especie *Scutellonema*; nematodos de las raíces enanas, *Trichodoros primitivus* y otras especies *Trichodoros*, especie *Paratrichodoros*; nematodos del raquitismo, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otra especie *Tylenchorhynchus*; nematodos de los cítricos, especie *Tylenchulus*; nematodos daga, especie *Xiphinema*; y otras especies del nematodo parásito vegetal, tal como *Subanguina spp.*, *Hypsoperine spp.*, *Macroposthonia spp.*, *Melinius spp.*, *Punctodera spp.*, y *Quinisulcius spp.*

15 Particularmente, las especies de nematodos *Meloidogyne spp.*, *Heterodera spp.*, *Rotylenchus spp.* y *Pratylenchus spp.* pueden controlarse mediante los compuestos de la invención.

20 En general, se utiliza un compuesto de la presente invención en la forma de una composición (por ejemplo, formulación) que contiene un vehículo. El compuesto de la invención y sus composiciones pueden utilizarse de varias formas tales como dispensador en aerosol, suspensión de cápsulas, concentrado de nebulización frío, polvo seco, concentrado emulsionable, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, gránulo encapsulado, gránulo fino, concentrado fluido para tratamiento de semillas, gas (bajo presión), producto que genera gas, gránulo, concentrado de nebulización caliente, macrogránulo, microgránulo, polvo dispersable en aceite, concentrado fluido miscible en aceite, líquido miscible en aceite, pasta, hidrofobina vegetal, polvo para tratamiento de semillas seco, semilla recubierta con un pesticida, concentrado soluble, polvo soluble, solución para tratamiento de semillas, concentrado de suspensión (concentrado fluido), líquido de volumen ultra bajo (ulv), suspensión de volumen ultra bajo (ulv), comprimidos o gránulos dispersables en agua, polvo dispersable en agua para tratamiento de lechada, comprimidos o gránulos solubles en agua, polvo soluble en agua para tratamiento de semillas y polvo humectante.

35 Una formulación comprende típicamente un vehículo líquido o sólido y opcionalmente uno o más auxiliares de formulación regular, que pueden ser auxiliares líquidos o sólidos, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de soja, aceite de semilla de colza o aceite de coco epoxidado), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, arcillas, compuestos inorgánicos, reguladores de viscosidad, tensioactivo, aglutinantes y/o taquificantes. La composición puede comprender además un fertilizante, un donante de micronutrientes u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de plantas así como comprender una combinación que contiene el compuesto de la invención con uno o más agentes biológicamente activos, tales como bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores vegetales, acaricidas e insecticidas.

45 Por consiguiente, la presente invención también hace disponible una composición que comprende un compuesto de la invención y un vehículo agronómico y opcionalmente uno o más auxiliares de formulación regulares.

50 Las composiciones se preparan de forma conocida por sí misma, en ausencia de auxiliares, por ejemplo, mediante la molienda, análisis y/o compresión de un compuesto sólido de la presente invención y en la presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, mediante la mezcla y/o molienda profunda del compuesto de la presente invención con el auxiliar (auxiliares). En el caso de compuestos sólidos de la invención, la molienda/trituración de los compuestos sirve para asegurar el tamaño específico de partículas. Estos procesos para la preparación de las composiciones y el uso de los compuestos de la invención para la preparación de estas composiciones también son objeto de la invención.

55 Los ejemplos de composiciones para utilizar en la agricultura son concentrados emulsionantes, concentrados de suspensión, microemulsiones, dispersables de aceite, soluciones directamente diluibles o pulverizables, pastas untables, emulsiones diluidas, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectantes, polvos, gránulos o encapsulaciones en sustancias poliméricas, que comprenden - al menos - un compuesto de conformidad con la invención y se debe seleccionar el tipo de composición para cumplir con el fin pretendido y las circunstancias predominantes.

60 Los ejemplos de vehículos líquidos adecuados son hidrocarburos aromáticos parcialmente hidrogenados o no hidrogenados, preferentemente las fracciones C₈ a C₁₂ de alquilbencenos, tales como mezclas de xileno, naftalenos alquilados o tetrahidronaftaleno, hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como

5 parafinas o ciclohexano, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol, glicoles y sus éteres y ésteres tales como propilenglicol, dipropilenglicol éter, monometil éter de etilenglicol o etilenglicol o monometil éter de etilenglicol, cetonas, tales como alcohol de ciclohexanona, isoforona o diacetona, disolventes fuertemente polares, tales como N-metilpirrolid-2-ona, dimetil sulfóxido o N,N-dimetilformamida, agua, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados, tales como aceite de soja, coco, castor, semilla de colza epoxidado o no epoxidado, y aceites de silicona.

10 Los ejemplos de vehículos sólidos que se utilizan, por ejemplo, para polvos y polvos dispersables son, como regla, minerales naturales de tierra tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. Para mejorar las propiedades físicas, también es posible agregar sílices altamente dispersos o polímeros absorbentes altamente dispersos. Los vehículos adsorptivos de partículas adecuados para gránulos son tipos porosos, tales como piedra pómez, arenilla de ladrillo, sepiolita o bentonita, y los materiales de vehículos no adsorptivos adecuados son calcita o arena. Además, puede utilizarse una gran cantidad de materiales granulados de naturaleza orgánica o inorgánica, en particular dolomita o residuos vegetales triturados.

20 Los compuestos tensioactivos adecuados son, en función del tipo de ingrediente activo a formular, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y/o formulados o mezclas tensioactivas que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. Los tensioactivos mencionados a continuación deben considerarse únicamente como ejemplos; una gran cantidad de tensioactivos adicionales que se utilizan convencionalmente en la técnica de formulación y son adecuados de conformidad con la invención se describen en la bibliografía relevante.

25 Los tensioactivos no iónicos son, especialmente, derivados de poliglicol éter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, de ácidos grasos saturados o no saturados o de alquil fenoles que pueden contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 grupos de glicol éter y de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 átomos de carbono en el radical de hidrocarburo (ciclo)alifático o de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el resto alquilo de los alquil fenoles. También son adecuados los aductos de óxido de polietileno solubles en agua con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol o polipropilenglicol alquilo que tienen de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena alquilo y de aproximadamente 20 a aproximadamente 250 de grupos éter de etilenglicol y de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 de grupos éter de propilenglicol. Normalmente, los compuestos mencionados anteriormente contienen de 1 a aproximadamente 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Los ejemplos que se pueden mencionar son nonilfenoxipolietoxietanol, poliglicol éter de aceite de castor, aductos de polipropilenglicol/óxido de polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol u octilfenoxipolietoxietanol. También son adecuados los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, tal como polioxietileno sorbitán trioleato.

40 Los tensioactivos catiónicos son, especialmente, sales de amonio cuaternario que tienen generalmente al menos un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos C como sustituyentes y como sustituyentes adicionales de radicales de bencilo o hidroxialquilo o alquilo inferior (halogenados o no halogenados). Las sales se encuentran preferentemente en la forma de haluros, metilsulfatos o etilsulfatos. Los ejemplos son cloruro de esteariltrimetilamonio y bromuro de bencilbis(2-cloroetil)etilamonio.

45 Los ejemplos de tensioactivos aniónicos adecuados son jabones solubles en agua o compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los ejemplos de jabones adecuados son las sales de amonio (sustituidas o insustituidas), alcalinotérricas o alcalinas de ácidos grasos que tienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos de C, tales como sales de potasio o sodio de ácido esteárico u oleico, o de mezclas de ácido graso natural que puede obtenerse por ejemplo del aceite de pino o coco; también debe hacerse mención a los metil tauratos de ácido graso. Sin embargo, los tensioactivos sintéticos se utilizan con más frecuencia, en particular, sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o sulfonatos de alquilarilo. Como regla, los sulfonatos grasos y los sulfatos grasos se encuentran presentes como sales de amonio (sustituidas o no sustituidas), alcalinotérricas o alcalinas y tienen generalmente un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos C, alquilo se entiende también como que incluye el resto alquilo de radicales acilo; los ejemplos que pueden mencionarse son las sales de calcio o sodio de ácido lignosulfónico, del éster dodecilsulfónico o una mezcla de sulfato de alcohol graso preparado a partir de ácidos grasos naturales. Este grupo también incluye las sales de ésteres sulfúricos y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados contienen preferentemente 2 grupos sulfonilo y un radical de ácido graso de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C. Los ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamonio de ácido decilbencenosulfónico, de ácido dibutilnaftalenosulfónico o de un condensado de formaldehído/ácido naftalenosulfónico. Además, también son posibles fosfatos adecuados, tales como sales de éster fosfórico de un aducto de p-

nonilfenol/(4-14)etilen óxido o fosfolípidos.

5 Como regla, las composiciones comprenden de un 0.1 a un 99%, especialmente de un 0.1 a un 95%, de compuesto de conformidad con la presente invención y de un 1 a un 99.9%, especialmente de un 5 a un 99.9%, de al menos un vehículo sólido o líquido, lo que es posible como una regla para un 0 a un 25%, especialmente de un 0.1 a un 20%, de la composición para ser tensioactivos (% en cada caso, lo que significa porcentaje en peso). Mientras que se prefieren composiciones concentradas para mercaderías comerciales, el consumidor final como regla utiliza composiciones diluidas que tienen concentraciones sustancialmente bajas de ingrediente activo.

10

Los ejemplos de tipos de formulación foliar para composición con mezcla previa son:

15

GR: Gránulos

WP: Polvos humectables

WG: gránulos dispersables en agua (povos)

20

SG: gránulos solubles en agua

SL: concentrados solubles

25

EC: concentrado emulsionable

EW: emulsiones, aceite en agua

ME: micro-emulsión

30

SC: concentrado en suspensión acuosa

CS: suspensión en cápsula acuosa

35

OD: concentrado en suspensión basada en aceite y

SE: suspoemulsión acuosa.

40

Mientras que, los ejemplos de tipos de formulación del tratamiento con semillas para composiciones previamente mezcladas son:

WS: polvos humectantes para lechada de tratamiento con semillas

LS: solución para tratamiento con semillas

45

ES: emulsiones para tratamiento con semillas

FS: concentrado de suspensión para tratamiento con semillas

50

WG: gránulos dispersables en agua y

CS: suspensión en cápsula acuosa

55

Los ejemplos de tipos de formulación adecuados para composiciones de mezcla de tanque son soluciones, emulsiones diluidas, suspensiones, o una mezcla de estos, y polvos.

Como con la naturaleza de las formulaciones, los métodos de aplicación, tal como foliar, drenaje, pulverización, atomización, polvos, dispersión, recubrimiento o vaciado, se escogen de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias predominantes.

60

Las composiciones de mezcla de tanque se preparan generalmente mediante dilución con un disolvente (por ejemplo, agua) de una o más composiciones mezcladas previamente que contengan diferentes pesticidas, y opcionalmente más auxiliares.

Los vehículos y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son las sustancias que se

emplean comúnmente en la tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, taquificantes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes.

5 En general, una formulación de mezcla de tanque para la aplicación foliar o en el suelo comprende de un 0.1 a un 20%, especialmente de un 0.1 a un 15 %, de los ingredientes deseados, y de un 99.9 a un 80 %, especialmente de un 99.9 a un 85 %, de auxiliares sólidos o líquidos (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los auxiliares pueden ser un tensioactivo en una cantidad de un 0 a un 20%, especialmente de un 0.1 a un 15%, con base en la formulación de mezcla de tanque.

10 Típicamente, una formulación previamente mezclada para aplicación foliar comprende de un 0.1 a un 99.9 %, especialmente de un 1 a un 95 %, de los ingredientes deseados, y de un 99.9 a un 0.1 %, especialmente de un 99 a un 5 %, de un adyuvante sólido o líquido (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los auxiliares pueden ser un tensioactivo en una cantidad de un 0 a un 50 %, especialmente de un 0.5 a un 40 %, con base en la formulación previamente mezclada.

15 Normalmente, una formulación previamente mezclada para la aplicación de tratamiento de semillas comprende de un 0.25 a un 80%, especialmente de un 1 a un 75 %, de los ingredientes deseados, y de un 99.75 a un 20 %, especialmente de un 99 a un 25 %, de auxiliares sólidos o líquidos (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los auxiliares pueden ser un tensioactivo en una cantidad de un 0 a un 40 %, especialmente de un 0.5 a un 30 %, con base en la formulación previamente mezclada.

20 Típicamente, una formulación previamente mezclada para la aplicación de tratamiento de semillas comprende de un 0.5 a un 99.9 %, especialmente de un 1 a un 95 %, de los ingredientes deseados, y de un 99 a un 0.1 %, especialmente de un 99 a un 5 %, de un adyuvante sólido o líquido (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los auxiliares pueden ser un tensioactivo en una cantidad de un 0 a un 50 %, especialmente de un 0.5 a un 40 %, con base en la formulación previamente mezclada.

25 Mientras que los productos comerciales se formularán preferentemente como concentrados (por ejemplo, composición previamente mezclada (formulación)), el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas (por ejemplo, composición de mezcla de tanque).

30 Las formulaciones mezcladas previamente de tratamiento de semillas preferidas son concentrados de suspensión acuosa. La formulación puede aplicarse a las semillas mediante el uso de máquinas y técnicas de tratamiento convencional, tales como técnicas de lecho fluidizado, el método de molienda a rodillo, tratadores de semilla rotoestáticos y revestidores de tambores. También pueden ser útiles otros métodos, tales como lechos de chorro. Las semillas pueden medirse previamente antes de recubrirse.

35 Después de recubrirse, las semillas se secan típicamente, y luego se transfieren a una máquina de medición para medirlas. Tales procedimientos son conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para su uso en aplicaciones de tratamiento de semillas y suelo.

40 En general, las composiciones mezcladas previamente de la invención contienen de un 0.5 a un 99.9 %, especialmente de un 1 a un 95 %, ventajosamente de un 1 a un 50 %, en masa de los ingredientes deseados, y de un 99.5 a un 0.1 %, especialmente de un 99 a un 5 %, en masa de un adyuvante sólido o líquido (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los auxiliares (o adyuvante) pueden ser un tensioactivo en una cantidad de un 0 a un 50 %, especialmente de un 0.5 a un 40 %, en masa con base en la formulación mezclada previamente.

45 El compuesto de fórmula (I) en una realización preferida, independiente de cualquier otra realización, se encuentra en la forma de una composición que trata (o protege) un material de propagación vegetal, donde dicha composición que protege el material de propagación vegetal puede comprender adicionalmente un agente colorante. La mezcla o composición que protege el material de propagación vegetal puede comprender también al menos un polímero a partir de polímeros que forman partículas dispersables en agua y solubles en agua que mejoran la adherencia de los ingredientes activos para el material de propagación vegetal tratado, cuyo polímero tiene generalmente un peso molecular promedio de al menos 10000 a aproximadamente 100000.

50 Los ejemplos de métodos de aplicación para los compuestos de la invención y composiciones de estos, esto es, los métodos para controlar plagas en la agricultura, son pulverización, atomización, polvos, cepillado, curado, dispersión o vaciado, que deben seleccionarse para adecuar los objetivos pretendidos de las circunstancias predominantes.

Un método de aplicación en la agricultura es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación de follaje), siendo posible seleccionar la frecuencia y velocidad de aplicación para cumplir con el peligro de infestación con la plaga/hongos en cuestión. De forma alternativa, el ingrediente activo puede alcanzar las plantas a través del sistema de raíces (acción sistémica), mediante aplicación del compuesto en el lugar de las plantas, por ejemplo, mediante aplicación de una composición líquida del compuesto en el suelo (mediante drenaje), o mediante aplicación de una forma sólida del compuesto en la forma de gránulos al suelo (aplicación en el suelo). En el caso de plantas de arrozales, dichos gránulos se pueden medir en el arrozal inundado. La aplicación de los compuestos de la presente invención al suelo es un método de aplicación preferido.

Las velocidades típicas de aplicación por hectárea son generalmente de 1 a 2000 g del ingrediente activo por hectárea, en particular de 10 a 1000 g/ha, preferentemente de 10 a 600 g/ha, tal como de 50 a 300 g/ha.

Los compuestos de la invención y sus composiciones también son adecuados para la protección del material de propagación vegetal, por ejemplo semillas, tales como fruta, tubérculos o granos, o plantas de vivero, en comparación con las plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación se puede tratar con el compuesto antes de la plantación, por ejemplo, se puede tratar la semilla antes de la siembra. De manera alternativa, el compuesto se puede aplicar a granos de semillas (recubrimiento), empapando los granos en una composición líquida o aplicando una capa de una composición sólida. También es posible aplicar las composiciones cuando se planta el material de propagación en el sitio de aplicación, por ejemplo, en el surco para siembra durante la excavación. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación vegetal y el material de propagación vegetal así tratado son objetos adicionales de la invención. Las velocidades típicas de tratamiento dependerían de la planta y plaga/hongos que se deberán controlar y tienen generalmente entre 1 y 200 gramos cada 100 kg de semillas, preferentemente entre 5 y 150 gramos cada 100 kg de semillas, tales como entre 10 y 100 gramos cada 100 kg de semillas. La aplicación de los compuestos de la presente invención a semillas es un método de aplicación preferido.

El término semilla abarca semillas y propágulos vegetales y de todos los tipos incluidas, a modo no taxativo, semillas verdaderas, partes de semillas, retoños, maíz, bulbos, frutos, tubérculos, granos, rizomas, esquejes, brotes y similares y significa, en una modalidad preferida, semillas verdaderas.

La presente invención también comprende semillas recubiertas o tratadas con o que contienen un compuesto de fórmula I. El término "recubierto o tratado con y/o que contiene" generalmente significa que el ingrediente activo se encuentra la mayoría del tiempo en la superficie de la semilla en el momento de la aplicación, aunque una mayor o menor parte del ingrediente puede penetrar el material de la semilla, en función del método de aplicación. Cuando dicho producto de semilla se planta (vuelve a plantar), puede absorber el ingrediente activo. En una modalidad, la presente invención hace disponible al material de propagación vegetal adherido a este con un compuesto de fórmula (I). Asimismo, se encuentra disponible mediante la presente, una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I).

El tratamiento de semillas comprende todas las técnicas de tratamiento de semillas adecuadas conocidas en la técnica, tales como curado de semillas, recubrimiento de semillas, limpieza de semillas, empapado de semillas y granulado de semillas. La aplicación del tratamiento de semillas del compuesto de fórmula I, que es un método de aplicación preferido, puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido, tal como pulverización o empolvado de las semillas antes de la siembra o durante el sembrado/plantación de las semillas.

Las plantas diana adecuadas son, en particular, cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorgo; remolacha, tal como remolacha forrajera o azucarera; fruta, por ejemplo frutales de pepita, frutales con carozo o frutales blandos, tales como manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo frutillas, frambuesas o moras; plantas leguminosas, tales como frijoles, lentejas, guisantes o soja; plantas de aceite, tales como colza de semilla oleaginosa, mostaza, amapolas, olivas, girasol, coco, castor, cacao o nueces molidas; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra, tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutas cítricas, tales como naranjas, limones, pomelo o tangerinas; vegetales, tales como espinaca, lechuga, espárrago, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, papas o pimientos; laurácea, tales como aguacate, canela o alcanfor; y también tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulos, la familia del plátano, plantas de látex y ornamentales (tales como flores, y hierbas de los prados o césped).

En una realización, la planta se selecciona de cereales, maíz, soja, arroz, caña de azúcar, vegetales y

plantas de aceite.

5 Debe entenderse que el término "planta" incluye también plantas que se han transformado por el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan de forma selectiva, tal como se conoce, por ejemplo, de bacterias que producen toxinas, especialmente aquellas del gen *Bacillus* y también plantas que han sido seleccionadas o hibridadas para conservar y/o conseguir un rasgo deseado, tal como resistencia a nematodos, hongos y/o insectos.

10 Las toxinas que pueden expresarse por dichas plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas, de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, como δ -endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de nematodos que colonizan bacterias, por ejemplo, *Photorhabdus spp.* o *Xenorhabdus spp.*, como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales, como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, como *Streptomyces*, lectinas vegetales, como lectinas de guisante, lectinas de cebada o lectinas de campanillas de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasa, como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, patatina, cistatina, inhibidores de papaína; proteínas que inactivan los ribosomas (RIP), como ricina, RIP del maíz, abrina, lufina, saporina o briedina; 20 enzimas del metabolismo esteroideo, como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdisteroide-UDP-glicosil-transferasa, oxidasas del colesterol, inhibidores de ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de canales de iones, como los bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno sintasa, bibenzil sintasa, quitinasas y glucanasas.

25 En el contexto de la presente invención debe entenderse por δ -endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C o proteínas vegetativas insecticidas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, expresamente también las toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de forma recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de dichas proteínas (véase, por ejemplo, WO 02/15701). Las toxinas truncadas, 30 por ejemplo Cry1Ab truncada, son conocidas. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más de los aminoácidos de origen natural. En dichos reemplazos de aminoácidos, preferentemente las secuencias de reconocimiento de proteasas que no se encuentran presentes naturalmente se insertan en la toxina, como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, una secuencia de reconocimiento de catepsina-G se inserta en una toxina Cry3A (véase WO 03/018810).

35 Los ejemplos de dichas toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas se divulgan, por ejemplo, en EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

40 Los procesos para la preparación de dichas plantas transgénicas son generalmente conocidos por el entendido en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Los ácidos desoxirribonucleicos tipo crilo y su preparación se conocen, por ejemplo, en WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

45 La toxina contenida en las plantas transgénicas confiere a las plantas resistencia a insectos dañinos. Tales insectos pueden ocurrir en cualquier grupo taxonómico de insectos, pero son especialmente comunes los encontrados en los escarabajos (coleópteros), insectos de dos alas (dípteros) y mariposas (lepidópteros).

50 Las plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas son conocidos y algunos de ellos se encuentran disponibles comercialmente. Los ejemplos de dichas plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIAb); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIBb1); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIAb y una toxina CryIIIBb1); Starlink® (variedad de maíz que expresa 55 una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIFa2 y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr la resistencia al glufosinato-amonio herbicida); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIAc); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIAc); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIAc y CryIIAb); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de papa que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo resistente al 60 glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del gusano barrenador (CB) Bt11) y Protecta®.

Otros ejemplos de dichas plantas transgénicas son:

1. Maíz Bt11 de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* genéticamente modificado que se volvió resistente al ataque del gusano barrenador europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr la tolerancia al herbicida glufosinato amonio.
 2. Maíz Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* genéticamente modificado que se volvió resistente al ataque del gusano barrenador europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr la tolerancia al herbicida glufosinato amonio.
 3. Maíz MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Maíz que se volvió resistente a insectos por la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada por la inserción de una secuencia de reconocimiento de catepsina-G-proteasa. La preparación de dichas plantas de maíz transgénicas se describe en WO 03/018810.
 4. Maíz MON 863 de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 que presenta resistencia a ciertos insectos coleópteros.
 5. Algodón IPC 531 de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.
 6. Maíz 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para la expresión de la proteína Cry1F para lograr la resistencia a ciertos insectos lepidópteros y de la proteína PAT para lograr la resistencia al herbicida glufosinato amonio.
 7. Maíz NK603 x MON 810 de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbridas reproducidas de forma convencional mediante el cruzamiento de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 x MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium* sp., que confiere tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato) y también expresa una toxina Cry1Ab obtenida de *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* que confiere resistencia a ciertos lepidópteros, incluido el gusano barrenador europeo.
- Los compuestos de la presente invención son efectivos para controlar patógenos fúngicos y/o plagas de ácaridos, insectos o nematodos de plantas agronómicas, ambos en crecimiento y cosechados, cuando se emplean solos, también pueden utilizarse en combinación con otros agentes activos biológicos utilizados en agricultura, tales como uno o más nematicidas, insecticidas, acaricidas, fungicidas, bactericidas, activadores vegetales, moluscicidas y feromonas (tanto químicos como biológicos). Mezclar los compuestos de la invención o las composiciones de estos en la forma de uso como pesticidas con otros pesticidas resulta frecuentemente en un espectro pesticida de acción más amplio. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse eficazmente conjuntamente o en combinación con piretroides, neonicotinoides, macrólidas, diamidas, fosfatos, carbamatos, ciclodienos, formamidinas, compuestos de estaño fenol, hidrocarburos clorinados, benzoilfenil ureas, pirroles y similares.
- La actividad de las composiciones de conformidad con la invención puede ampliarse considerablemente y adaptarse a las circunstancias predominantes, mediante la adición, por ejemplo, de uno o más agentes activos de forma insecticida, acaricida, nematicida y/o fungicida. Las combinaciones de compuestos de fórmula (I) con otros agentes activos de forma insecticida, acaricida, nematicida y/o fungicida también pueden tener ventajas sorprendentes que también pueden describirse, en un sentido más amplio, como actividad sinérgica. Por ejemplo, mejor tolerancia de las plantas, fitotoxicidad reducida, plagas u hongos pueden controlarse en sus diversas etapas de desarrollo o mejor comportamiento durante su producción, por ejemplo, durante molienda o mezclado, durante su almacenamiento o durante su uso.

La siguiente lista de pesticidas junto con la cual pueden utilizarse los compuestos de conformidad con la invención, pretende ilustrar las posibles combinaciones a modo de ejemplo.

Se prefiere la siguiente combinación de los compuestos de fórmula (I) con otros compuestos activos se prefiere (la abreviatura "TX" significa un compuesto de fórmula I, preferentemente un compuesto que se selecciona de los compuestos descritos en las tablas 1 a 56 presentadas anteriormente y, más preferentemente, tablas 60 y 61 presentadas a continuación, aun más preferentemente un compuesto que se selecciona de 60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 60.10, 60.11, 60.12, 60.13, 60.14, 60.15, 60.16, 60.18, 60.19, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.24, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.30, 60.31, 60.32, 60.33, 60.34, 60.35, 60.37, 60.38, 60.39, 60.40, 60.42, 60.43, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.58, 60.59, 60.60, 60.61, 60.62, 60.63, 60.64, 60.65, 60.66, 60.67, 60.68, 60.69, 60.70, 60.71, 60.72, 60.73, 60.74, 60.75, 60.78, 60.79, 60.86, 60.88, 60.89, 60.90, 60.93, 60.94, 60.95, 60.96, 60.97, 60.98, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.111, 60.112, 60.113, 60.114, 60.116, 60.122, 60.123, 60.125, 60.126, 60.127, 60.128, 60.129, 60.130, 60.131, 60.132, 60.133, 60.134, 60.135, 60.136, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.142, 60.143, 60.144, 60.146, 60.148, 60.149, 60.151, 60.155, 60.163, 60.165, 60.166, 60.167, 60.168, 60.169, 60.171, 60.172, 60.176, 60.177, 60.178, 60.179, 60.180, 60.181, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.186, 60.187, 60.188, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.199, 60.203, 60.204, 60.214, 60.219, 60.229, 60.233, 60.234, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.240, 60.241, 60.242, 60.243, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.2, 61.3, 61.4, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.11, 61.14, 61.15, 61.16, 61.17, 61.18, 61.20, 61.21, 61.22, 61.23, 61.24, 61.25, 61.26, 61.32, 61.36, 61.38, 61.41, 61.44, 61.46, 61.47, 61.48, 61.49, 61.52, 61.53, 61.54, 61.55, 61.56, 61.58, 61.59, 61.60, 61.62, 61.64, 61.65, 61.66, 61.67, 61.68, 61.69, 61.70, 61.72, 61.73, 61.74, 61.76, 61.77, 61.79, 61.81, 61.83, 61.84, 61.85, 61.86, 61.87, 61.88, 61.89, 61.90, 61.91, 61.92, 61.93, 61.95, 61.96, 61.97, 61.98, 61.99, 61.100, 61.101, 61.102, 61.103, 61.104, 61.106, 61.108, 61.109, 61.110, 61.113, 61.114, 61.116, 61.117, 61.118, 61.119, 61.121, 61.122, 61.124, 61.125, 61.126, 61.127, 61.129, 61.131, 61.133, 61.136, 61.137, 61.140, 61.141, 61.143, 61.144, 61.146, 61.151, 61.154, 61.155, 61.156, 61.158, 61.159, 61.162, 61.167, 61.172, 61.173, 61.174, 61.175 y 61.176)

un adyuvante que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX.

un acaricida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nombre IUPAC) (910) + TX, bencenosulfonato de 2,4-diclorofenilo (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1059) + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida (nombre IUPAC) (1295) + TX, 4-clorofenil fenil sulfona (nombre IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocilo (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, amiditió (870) + TX, amidoflumet [CCN] + TX, amidotioato (872) + TX, amitón (875) + TX, amitón hidrógeno oxalato (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, óxido arsénico (882) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azobenceno (nombre IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomilo (62) + TX, benoxafós (nombre alternativo) [CCN] + TX, benzoximato (71) + TX, benzoato de bencilo (nombre IUPAC) [CCN] + TX, bifenazato (74) + TX, bifentrina (76) + TX, binapacilo (907) + TX, brofenvalerato (nombre alternativo) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bromopropilato (94) + TX, buprofecina (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, polisulfuro de calcio (nombre de IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, carbofenotiona (947) + TX, CGA 50'439 (código de desarrollo) (125) + TX, quinometionato (126) + TX, clorbensida (959) + TX, clordimeform (964) + TX, hidrocloreuro de clordimeform (964) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenetol (968) + TX, clorfensón (970) + TX, clorfensulfida (971) + TX, clorfenvinfos (131) + TX, clorobencilato (975) + TX, cloromebuform (977) + TX, clorometiurón (978) + TX, cloropropilato (995) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, clofentecina (158) + TX, closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, ciantoato (1020) + TX, ciflumetofeno (No. de Reg. CAS:400882-07-7) + TX, cihalotrina (196) + TX, cihexatina (199) + TX, cipermetrina (201) + TX, DCPM (1032) + TX, DDT (219) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfona (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diazinona (227) + TX, diclofluanida (230) + TX, diclorvos (236) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dicofol (242) + TX, dicrotofós (243) + TX, dienoclor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX, dinactina (nombre alternativo) (653) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinobutón (269) + TX, dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6 [CCN] + TX, dinocetona (1090) + TX, dinopentona (1092) + TX, dinosulfona (1097) + TX, dinoterbón (1098) + TX, dioxationa (1102) + TX, difenil sulfona (nombre IUPAC) (1103) + TX, disulfiram (nombre alternativo) [CCN] + TX, disulfotón (278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapin (1113) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, endosulfán (294) + TX, endotona (1121) + TX, EPN (297) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX,

- etiona (309) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoxazol (320) + TX, etrimfós (1142) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenazaquin (328) + TX, óxido de fenbutatina (330) + TX, fenotiocarb (337) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fenpiroximato (345) + TX, fensón (1157) + TX, fentrifanilo (1161) + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, fluacipirim (360) + TX, fluazurón (1166) + TX, flubencimina (1167) + TX, fluciclozurón (366) + TX, flucitirinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenoxurón (370) + TX, flumetrina (372) + TX, fluorbensida (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotiona (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gamma-HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenofós (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, yodometano (nombre IUPAC) (542) + TX, isocarbofós (nombre alternativo) (473) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre IUPAC) (473) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, lindano (430) + TX, lufenurona (490) + TX, malationa (492) + TX, malonoben (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mefosfolan (1261) + TX, mesulfen (nombre alternativo) [CCN] + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, metidación (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metimilo (531) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, milbemicina oxima (nombre alternativo) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, NC-512 (código de compuesto) + TX, nifluridida (1309) + TX, nikkomicinas (nombre alternativo) [CCN] + TX, nitrilacarb (1313) + TX, nitrilacarb complejo de cloruro de zinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, paratión (615) + TX, permetrina (626) + TX, aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX, fencaptón (1330) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosfamidona (639) + TX, foxim (642) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, polinactinas (nombre alternativo) (653) + TX, proclonol (1350) + TX, profenofós (662) + TX, promacilo (1354) + TX, propargita (671) + TX, propetamid (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidación (1360) + TX, protoato (1362) + TX, piretrina I (696) + TX, pretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridaben (699) + TX, piridafentión (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, quinalfós (711) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, RA-17 (código de desarrollo) (1395) + TX, rotenona (722) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, sofamida (1402) + TX, espiroclorfen (738) + TX, espiromesifen (739) + TX, SSI-121 (código de desarrollo) (1404) + TX, sulfiram (nombre alternativo) [CCN] + TX, sulfuramid (750) + TX, sulfotep (753) + TX, azufre (754) + TX, SZI-121 (código de desarrollo) (757) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tebufenpirad (763) + TX, TEPP (1417) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetradifón (786) + TX, tetranactina (nombre alternativo) (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, turingiensina (nombre alternativo) [CCN] + TX, triamifós (1441) + TX, triarateno (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, triclorfón (824) + TX, trifenofós (1455) + TX, trinactina (nombre alternativo) (653) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] + YI-5302 (código de compuesto) + TX,
- un algicida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre IUPAC) (170) + TX, sulfato de cobre (172) + TX, cibutrina [CCN] + TX, diclona (1052) + TX, diclorofeno (232) + TX, endotal (295) + TX, fentina (347) + TX, lima hidratada [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoclamina (714) + TX, quinonamid (1379) + TX, simazina (730) + TX, acetato de trifeniltina (nombre IUPAC) (347) e hidróxido de trifeniltina (nombre IUPAC) (347) + TX,
- un antelmíntico que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en abamectina (1) + TX, crufomato (1011) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, milbemicin oxima (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,
- un avicida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fentiona (346) + TX, piridin-4-amina (nombre IUPAC) (23) y estricnina (745) + TX,
- un bactericida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en 1-hidroxi-1H-piridina-2-tiona (nombre IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nombre IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehído (404) + TX,

hidrargafeno (nombre alternativo) [CCN] + TX, kasugamicina (483) + TX, kasugamicina clorhidrato hidratado (483) + TX, bis(dimetiltiocarbamato) de níquel (nombre IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octiliona (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, potasio hidroxiquinolona sulfato (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, estreptomina sesquisulfato (744) + TX, teclotlam (766) + TX y tiomersal (nombre alternativo) [CCN] + TX,

un agente biológico que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en *Adoxophyes orana* GV (nombre alternativo) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (nombre alternativo) (13) + TX, *Amblyseius* spp. (nombre alternativo) (19) + TX, *Anagrapha falcifera* NPV (nombre alternativo) (28) + TX, *Anagrus atomus* (nombre alternativo) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (nombre alternativo) (33) + TX, *Aphidius colemani* (nombre alternativo) (34) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (nombre alternativo) (35) + TX, *Autographa californica* NPV (nombre alternativo) (38) + TX, *Bacillus firmus* (nombre alternativo) (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (nombre científico) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (nombre científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (nombre alternativo) (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (nombre alternativo) (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (nombre alternativo) (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (nombre alternativo) (178) + TX, *Cydia pomonella* GV (nombre alternativo) (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (nombre alternativo) (212) + TX, *Diglyphus isaea* (nombre alternativo) (254) + TX, *Encarsia formosa* (nombre científico) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (nombre alternativo) (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (nombre alternativo) (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* y *H. megidis* (nombre alternativo) (433) + TX, *Hippodamia convergens* (nombre alternativo) (442) + TX, *Leptomastix dactylopii* (nombre alternativo) (488) + TX, *Macrolophus caliginosus* (nombre alternativo) (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (nombre alternativo) (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (nombre alternativo) (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *acidum* (nombre científico) (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (nombre científico) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV y *N. lecontei* NPV (nombre alternativo) (575) + TX, *Orius* spp. (nombre alternativo) (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (nombre alternativo) (613) + TX, *Pasteuria penetrans* + TX, *Pasteuria thornei* + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Pasteuria ramosa* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (nombre alternativo) (644) + TX, virus de polihedrosis nuclear multicápside, *Spodoptera exigua* (nombre científico) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema feltiae* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema glaseri* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema riobrave* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema riobrave* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema* spp. (nombre alternativo) (742) + TX, *Trichogramma* spp. (nombre alternativo) (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis* (nombre alternativo) (844) y *Verticillium lecanii* (nombre alternativo) (848) + TX,

un esterilizante de suelo que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en yodometano (nombre IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,

un quimioesterilizante que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en afolato [CCN] + TX, bisazir (nombre alternativo) [CCN] + TX, busulfán (nombre alternativo) [CCN] + TX, diflubenzurón (250) + TX, dimatif (nombre alternativo) [CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, hempa [CCN] + TX, metepa [CCN] + TX, metiotepa [CCN] + TX, afolato de metilo [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penflurón (nombre alternativo) [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa (nombre alternativo) [CCN] + TX, tiotepa (nombre alternativo) [CCN] + TX, tretamina (nombre alternativo) [CCN] y uredepa (nombre alternativo) [CCN] + TX,

una feromona de insecto que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en acetato de (E)-dec-5-en-1-ilo con (E)-dec-5-en-1-ol (nombre IUPAC) (222) + TX, acetato de (E)-tridec-4-en-1-ilo (nombre IUPAC) (829) + TX, (E)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre IUPAC) (541) + TX, acetato de (E,Z)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (779) + TX, acetato de (Z)-dodec-7-en-1-ilo (nombre IUPAC) (285) + TX, (Z)-hexadec-11-enal (nombre IUPAC) (436) + TX, acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ilo (nombre IUPAC) (437) + TX, acetato de (Z)-hexadec-13-en-11-en-1-ilo (nombre IUPAC) (438) + TX, (Z)-icos-13-en-10-ona (nombre IUPAC) (448) + TX, (Z)-tetradec-7-en-1-ol (nombre IUPAC) (782) + TX, (Z)-tetradec-9-en-1-ol (nombre IUPAC) (783) + TX, acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-ilo (nombre IUPAC) (784) + TX, acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (283) + TX, acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (780) + TX, acetato de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, brevicomina (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlelura (nombre alternativo) [CCN] + TX, codelemona (nombre alternativo) (167) + TX, cuelura (nombre alternativo) (179) + TX, dispartlura (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (284) + TX, dominicalura (nombre alternativo) [CCN] + TX, 4-metiloctanoato

de etilo (nombre IUPAC) (317) + TX, eugenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, frontalín (nombre alternativo) [CCN] + TX, gosiplura (nombre alternativo) (420) + TX, grandlura (421) + TX, grandlura I (nombre alternativo) (421) + TX, grandlura II (nombre alternativo) (421) + TX, grandlura III (nombre alternativo) (421) + TX, grandlura IV (nombre alternativo) (421) + TX, hexalura [CCN] + TX, ipsdienol (nombre alternativo) [CCN] + TX, ipsenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, japonilura (nombre alternativo) (481) + TX, lineatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, litlura (nombre alternativo) [CCN] + TX, looplura (nombre alternativo) [CCN] + TX, medlura [CCN] + TX, ácido megatomoico (nombre alternativo) [CCN] + TX, metil eugenol (nombre alternativo) (540) + TX, muscalura (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (589) + TX, orfralura (nombre alternativo) [CCN] + TX, orictalura (nombre alternativo) (317) + TX, ostramona (nombre alternativo) [CCN] + TX, siglura [CCN] + TX, sordidina (nombre alternativo) (736) + TX, sulcatol (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo (nombre IUPAC) (785) + TX, trimedlura (839) + TX, trimedlura A (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlura B1 (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlura B2 (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlura C (nombre alternativo) (839) y trunc-call (nombre alternativo) [CCN] + TX,

un repelente de insectos que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en 2-(octiltio)etanol (nombre IUPAC) (591) + TX, butopironoxilo (933) + TX, butoxi(polipropilenglicol) (936) + TX, dibutil adipato (nombre IUPAC) (1046) + TX, dibutil ftalato (1047) + TX, dibutil succinato (nombre IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, dimetil carbato [CCN] + TX, dimetil ftalato [CCN] + TX, etil hexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquin-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX,

un insecticida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en 1-dicloro-1-nitroetano (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano (nombre IUPAC) (1056), + TX, 1,2-dicloropropano (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo (nombre IUPAC) (1451) + TX, 2,2-diclorovinil 2-etilsulfíniletíl metil fosfato (nombre IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1084) + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol (nombre IUPAC) (986) + TX, 2-clorovinil dietil fosfato (nombre IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidona (nombre IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre IUPAC) (1246) + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo (nombre IUPAC) (1284) + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo (nombre IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nombre IUPAC) (917) + TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo (nombre IUPAC) (1283) + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo (nombre IUPAC) (1285) + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo (nombre IUPAC) (1085) + TX, abamectina (1) + TX, acefato (2) + TX, acetamiprid (4) + TX, acetiona (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetoprole [CCN] + TX, acrinatrin (9) + TX, acrilonitrile (nombre IUPAC) (861) + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, aldrina (864) + TX, aletrina (17) + TX, alosamidina (nombre alternativo) [CCN] + TX, alixicarb (866) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, alfa-ecdisona (nombre alternativo) [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, amiditió (870) + TX, amidotiato (872) + TX, aminocarb (873) + TX, amitón (875) + TX, amitón hidrógeno oxalato (875) + TX, amitraz (24) + TX, anabasina (877) + TX, atidatió (883) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azadiractina (nombre alternativo) (41) + TX, azametifós (42) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azotoato (889) + TX, Bacillus turingiensis delta endotoxinas (nombre alternativo) (52) + TX, hexafluorosilicato de bario (nombre alternativo) [CCN] + TX, polisulfuro de bario (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (892) + TX, bartrina [CCN] + TX, Bayer 22/190 (código de desarrollo) (893) + TX, Bayer 22408 (código de desarrollo) (894) + TX, bendiocarb (58) + TX, benfurcarb (60) + TX, bensultap (66) + TX, beta-cliflutrina (194) + TX, beta-cipermetrina (203) + TX, bifentrina (76) + TX, bioaletrina (78) + TX, isómero bioaletrin S-ciclopentenilo (nombre alternativo) (79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX, biopermetrina (908) + TX, bioresmetrina (80) + TX, éter bis(2-cloroetilo) (nombre IUPAC) (909) + TX, bistriflurón (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerato (nombre alternativo) + TX, bromfenvinfós (914) + TX, bromociclono (918) + TX, bromo-DDT (nombre alternativo) [CCN] + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bufencarb (924) + TX, buprofezina (99) + TX, butacarb (926) + TX, butatíofós (927) + TX, butocarboxima (103) + TX, butonato (932) + TX, butoxicarboxima (104) + TX, butilpiridaben (nombre alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, arsenito de calcio [CCN] + TX, cianuro de calcio (444) + TX, polisulfuro de calcio (nombre IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (945) + TX, tetracloruro de carbono (nombre IUPAC) (946) + TX, carbofenotona (947) + TX, carbosulfano (119) + TX, cartap (123) + TX, clorhidrato de cartap (123) + TX, cevadina (nombre alternativo) (725) + TX, clorbiciclono (960) + TX, clordano (128) + TX, clordecona (963) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) +

TX, cloretoxifós (129) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorflauzurón (132) + TX, clormefós (136) + TX, cloroformo [CCN] + TX, cloropicrina (141) + TX, clorfoxim (989) + TX, clorprazofós (990) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX, cromafenozida (150) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, cis-resmetrina (nombre alternativo) + TX, cismetrina (80) + TX, clocitrina (nombre alternativo) + TX, cloetocarb (999) + TX, closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX, clotianidina (165) + TX, acetoarsenita de cobre [CCN] + TX, arsenito de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, coumitoato (1006) + TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, crufomato (1011) + TX, criolita (nombre alternativo) (177) + TX, CS 708 (código de desarrollo) (1012) + TX, cianofenfós (1019) + TX, cianofós (184) + TX, ciantoato (1020) + TX, cicletrina [CCN] + TX, cicloprotrina (188) + TX, ciflutrina (193) + TX, cialotrina (196) + TX, cipermetrina (201) + TX, cifenotrina (206) + TX, ciromazina (209) + TX, citioato (nombre alternativo) [CCN] + TX, d-limonano (nombre alternativo) [CCN] + TX, d-tetrametrina (nombre alternativo) (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofuran (1034) + TX, deltametrina (223) + TX, demefiona (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetona (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfona (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diamidafós (1044) + TX, diazinona (227) + TX, dicaptón (1050) + TX, diclofentió (1051) + TX, diclorvos (236) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dicresil (nombre alternativo) [CCN] + TX, dicrotofós (243) + TX, diciclanilo (244) + TX, dieldrina (1070) + TX, 5-metilpirazol-3-il fosfato de dietilo (nombre IUPAC) (1076) + TX, diflubenzurón (250) + TX, dilor (nombre alternativo) [CCN] + TX, dimeflutrina [CCN] + TX, dimefox (1081) + TX, dimetano (1085) + TX, dimetoato (262) + TX, dimetrina (1083) + TX, dimetilvinfós (265) + TX, dimetilano (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX, dinosam (1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefurano (271) + TX, diofenolan (1099) + TX, dioxabenzofós (1100) + TX, dioxacarb (1101) + TX, dioxatió (1102) + TX, disulfotón (278) + TX, diticrofós (1108) + TX, DNOC (282) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdisterona (nombre alternativo) [CCN] + TX, EI 1642 (código de desarrollo) (1118) + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empentrina (292) + TX, endosulfano (294) + TX, endotió (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, esfenvalerato (302) + TX, etafós (nombre alternativo) [CCN] + TX, etiofencarb (308) + TX, etió (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoprofós (312) + TX, formato de etilo (nombre IUPAC) [CCN] + TX, etil-DDD (nombre alternativo) (1056) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, dicloruro de etileno (nombre químico) (1136) + TX, óxido de etileno [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfós (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famfur (323) + TX, fenamifós (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenclorfós (1148) + TX, fenetacarb (1149) + TX, fenflutrina (1150) + TX, fenitrothiona (335) + TX, fenobucarb (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxicarb (340) + TX, fenpiritrina (1155) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotió (1158) + TX, fentió (346) + TX, fentió-etilo [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, flonicamid (358) + TX, flubendiamida (No. de Reg. CAS. 272451-65-7) + TX, flucofurón (1168) + TX, flucicloxurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, flueneitil (1169) + TX, flufenerim [CCN] + TX, flufenoxurón (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumetrina (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, fonofós (1191) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotió (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, fosmetilano (1194) + TX, fospirato (1195) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furatiocarb (412) + TX, furetrina (1200) + TX, gamma-cihalotrina (197) + TX, gamma-HCH (430) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, halfenprox (424) + TX, halofenozuro (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) + TX, heptaclor (1211) + TX, heptenofós (432) + TX, heterofós [CCN] + TX, hexaflumurón (439) + TX, HHDN (864) + TX, hidrametilnón (443) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, hidropreno (445) + TX, hiquincarb (1223) + TX, imidacloprid (458) + TX, imiprotrina (460) + TX, indoxacarb (465) + TX, yodometano (nombre IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231) + TX, isobenzano (1232) + TX, isocarbifós (nombre alternativo) (473) + TX, isodrina (1235) + TX, isofenfós (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocarb (472) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre IUPAC) (473) + TX, isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX, isoxatió (480) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, hormona juvenil I (nombre alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil II (nombre alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil III (nombre alternativo) [CCN] + TX, keleván (1249) + TX, kinopreno (484) + TX, lambda-cihalotrina (198) + TX, arsenato de plomo [CCN] + TX, lepimectina (CCN) + TX, leptofós (1250) + TX, lindano (430) + TX, lirifós (1251) + TX, lufenurón (490) + TX, litidatió (1253) + TX, metilcarbamato de m-cumenilo (nombre IUPAC) (1014) + TX, fosfuro de magnesio (nombre IUPAC) (640) + TX, malatió (492) + TX, malonoben (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarbam (502) + TX, mecarfón (1258) + TX, menazón (1260) + TX, mefosfolán (1261) + TX, cloruro de mercurio (513) + TX, mesulfenfós (1263) + TX, metaflumizona (CCN) + TX, metam (519) + TX, metampotasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, fluoruro de metanesulfonilo (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1268) + TX, metidatió (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metocrotofós (1273) + TX, metomil (531) + TX, metopreno

(532) + TX, metoquin-butilo (1276) + TX, metotrina (nombre alternativo) (533) + TX, metoxiclor (534) + TX, metoxifeno (535) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, metilcloroformo (nombre alternativo) [CCN] + TX, cloruro de metileno [CCN] + TX, metoflutrina [CCN] + TX, metolcarb (550) + TX, metoxadiazona (1288) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, milbemicina óxima (nombre alternativo) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, mirex (1294) + TX, monocrotófós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxuroctina (nombre alternativo) [CCN] + TX, naftalofós (nombre alternativo) [CCN] + TX, naled (567) + TX, naftaleno (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1303) + TX, NC-170 (código de desarrollo) (1306) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, nicotina (578) + TX, sulfato de nicotina (578) + TX, nifluriduro (1309) + TX, nitenpiram (579) + TX, nitiazina (1311) + TX, nitrilacarb (1313) + TX, nitrilacarb complejo de cloruro de zinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, nor nicotina (nombre tradicional) (1319) + TX, novalurón (585) + TX, noviflumurón (586) + TX, O-5-dicloro-4-yodofenil O-etil etilfosfonotioato (nombre IUPAC) (1057) + TX, O,O-dietil O-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il fosforotioato (nombre IUPAC) (1074) + TX, O,O-dietil O-6-metil-2-propilpirimidin-4-il fosforotioato (nombre IUPAC) (1075) + TX, O,O,O',O'-tetrapropil ditiopirofosfato (nombre IUPAC) (1424) + TX, ácido oleico (nombre IUPAC) (593) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxurometón-metilo (609) + TX, oxuroprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, para-diclorobenceno [CCN] + TX, paratión (615) + TX, paratión-metilo (616) + TX, penflurón (nombre alternativo) [CCN] + TX, pentaclorofenol (623) + TX, laurato de pentaclorofenilo (nombre IUPAC) (623) + TX, permetrina (626) + TX, aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX, F 60-38 (código de desarrollo) (1328) + TX, fencaptón (1330) + TX, fenotrina (630) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosadona (637) + TX, fosfolan (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosniclor (1339) + TX, propoxur (678) + TX, protidación (1360) + TX, protiofós (686) + TX, protoato (1362) + TX, protrifenbuto [CCN] + TX, pimetozina (688) + TX, piraclófós (689) + TX, pirazofós (693) + TX, piresmetrina (1367) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridilil (700) + TX, piridafentión (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, piriproxifeno (708) + TX, quassia (nombre alternativo) [CCN] + TX, quinalfós (711) + TX, quinalfós-metilo (1376) + TX, quinotión (1380) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, rafoxanuro (nombre alternativo) [CCN] + TX, resmetrina (719) + TX, rotenona (722) + TX, RU 15525 (código de desarrollo) (723) + TX, RU 25475 (código de desarrollo) (1386) + TX, riania (nombre alternativo) (1387) + TX, rianodina (nombre tradicional) (1387) + TX, sabadila (nombre alternativo) (725) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, SI-0205 (código de compuesto) + TX, SI-0404 (código de compuesto) + TX, SI-0405 (código de compuesto) + TX, silafluofeno (728) + TX, SN 72129 (código de desarrollo) (1397) + TX, arsenita de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoruro de sodio (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1399) + TX, hexafluorosilicato de sodio (1400) + TX, pentaclorofenoxuro de sodio (623) + TX, selenato de sodio (nombre IUPAC) (1401) + TX, tiocianato de sodio [CCN] + TX, sofamuro (1402) + TX, espinosad (737) + TX, espiromesifeno (739) + TX, espirotetmat (CCN) + TX, sulcofurón (746) + TX, sulcofurón-sodio (746) + TX, sulfluramid (750) + TX, sulfotep (753) + TX, fluoruro de sulfurilo (756) + TX, sulprofós (1408) + TX, aceites de alquitrán (nombre alternativo) (758) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tazimcarb (1412) + TX, TDE (1414) + TX, tebufenozuro (762) + TX, tebufenpirad (763) + TX, tebupirimfós (764) + TX, teflubenzurón (768) + TX, teflutrina (769) + TX, temefós (770) + TX, TEPP (1417) + TX, teraletrina (1418) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetracloroetano [CCN] + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetrametrina (787) + TX, tetra-cipermetrina (204) + TX, tiacloprid (791) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tiametoxam (792) + TX, ticrofós (1428) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiociclam (798) + TX, tiociclam hidrógeno oxalato (798) + TX, tiodicarb (799) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tionazina (1434) + TX, tiosultap (803) + TX, tiosultap-sodio (803) + TX, turingiensina (nombre alternativo) [CCN] + TX, tolfenpirad (809) + TX, tralometrina (812) + TX, transflutrina (813) + TX, transpermetrina (1440) + TX, triamifós (1441) + TX, triazamato (818) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, triclorfón (824) + TX, triclorometafós-3 (nombre alternativo) [CCN] + TX, tricloronat (1452) + TX, trifenofós (1455) + TX, triflumurón (835) + TX, trimetacarb (840) + TX, tripreno (1459) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratridina (nombre alternativo) (725) + TX, veratrina (nombre alternativo) (725) + TX, XMC (853) + TX, xililcarb (854) + TX, YI-5302 (código de compuesto) + TX, zeta-cipermetrina (205) + TX, zetametrina (nombre alternativo) + TX, fosfuro de zinc (640) + TX, zolaprofós (1469) y ZXI 8901 (código de desarrollo) (858) + TX, ciantraniliprol [736994-63-19] + TX, clorantraniliprol [500008-45-7] + TX, cienopirafeno [560121-52-0] + TX, ciflumetofeno [400882-07-7] + TX, pirifluquinazón [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, espirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflor [946578-

00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrina [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrina [84937-88-2] + TX, triflumezopirim (divulgado en WO 2012/092115) + TX,

5 un moluscicida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en óxido bis(tributiltina) (nombre IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arsenato de calcio [CCN] + TX, cloetocarb (999) + TX, acetoarsenita de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nombre IUPAC) (352) + TX, metaldehído (518) + TX, metiocarb (530) + TX, niclosamida (576) + TX, niclosamida-olamina (576) + TX, pentaclorofenol (623) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, tazimcarb (1412) + TX, tiodicarb (799) + TX, óxido de tributiltina (913) + TX, trifenmorf (1454) + TX, trimetacarb (840) + TX, acetato de trifeniltina (nombre IUPAC) (347) e hidróxido de trifeniltina (nombre IUPAC) (347) + TX, piriprol [394730-71-3] + TX,

15 un nematocida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en AKD-3088 (código de compuesto) + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 3,4-diclorotetrahidrotiofeno 1,1-dioxuro (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nombre IUPAC) (980) + TX, ácido acético de 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilo (nombre IUPAC) (1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (nombre alternativo) (210) + TX, abamectina (1) + TX, acetoprol [CCN] + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomil (62) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (945) + TX, carbosulfano (119) + TX, cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX, cloetocarb (999) + TX, citocininas (nombre alternativo) (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, 25 diclofentión (1051) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, etoprofós (312) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietan (1196) + TX, furfural (nombre alternativo) [CCN] + TX, GI-81 (código de desarrollo) (423) + TX, heterofos [CCN] + TX, 30 TX, yodometano (nombre IUPAC) (542) + TX, isamidofós (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, cinetina (nombre alternativo) (210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, milbemicina oxima (nombre alternativo) [CCN] + TX, 35 mouxuroctina (nombre alternativo) [CCN] + TX, composición *Myrothecium verrucaria* (nombre alternativo) (565) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, oxamil (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidona (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC) (1422) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, xilenoles [CCN] + TX, YI-5302 40 (código de compuesto) y zeatina (nombre alternativo) (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX,

un inhibidor de nitrificación que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en etilxantato de potasio [CCN] y nitrapirina (580) + TX,

45 un activador de plantas que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-S-metil (6) + TX, probenazol (658) y extracto de *Reynoutria sachalinensis* (nombre alternativo) (720) + TX, fluopiram + TX, Imciafós + TX, Tioxazafen + TX, 2-Cloro-N-(8-cloro-6-trifluorometilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-5-metoxi-bencenesulfonamida + TX,

50 un roenticida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre IUPAC) (748) + TX, alfa-clorohidrina [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, antu (880) + TX, óxido de arseno (882) + TX, carbonato de bario (891) + TX, bistiosemi (912) + TX, brodifacouma (89) + TX, bromadiolona (91) + TX, brometalina (92) + TX, cianuro de calcio (444) + TX, cloralosa (127) + TX, clorofacinona (140) + TX, 55 colecalciferol (nombre alternativo) (850) + TX, coumaclor (1004) + TX, coumafurilo (1005) + TX, coumatetralilo (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacouma (246) + TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX, ergocalciferol (301) + TX, flocoumafeno (357) + TX, fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX, clorhidrato de flupropadina (1183) + TX, gamma-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, yodometano (nombre IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, 60 fosfuro de magnesio (nombre IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormuro (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenita de potasio [CCN] + TX, porinurón (1371) + TX, escilirosida (1390) + TX, arsenita de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoroacetato de sodio (735) + TX, estriocina (745) + TX, sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de zinc (640) + TX,

- un sinérgico que se selecciona del grupo que consiste en piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre IUPAC) (903) + TX, farnesol con nerolidol (nombre alternativo) (324) + TX, MB-599 (código de desarrollo) (498) + TX, MGK 264 (código de desarrollo) (296) + TX, butóxido de piperonilo (649) + TX, piprotal (1343) + TX, isómero de propilo (1358) + TX, S421 (código de desarrollo) (724) + TX, sesamex (1393) + TX, sesamolina (1394) y sulfóxido (1406) + TX,
- 5
- un repelente de animal que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxiclورو de cobre (171) + TX, diazinona (227) + TX, dicitopentadieno (nombre químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarb (530) + TX, piridin-4-amina (nombre de IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarb (840) + TX, naftenato de zinc [CCN] y ziram (856) + TX,
- 10
- un virucida que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en imanina (nombre alternativo) [CCN] y ribavirina (nombre alternativo) [CCN] + TX,
- 15
- un protector de heridas que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en óxido mercúrico (512) + TX, octilnona (590) y tiofanato-metilo (802) + TX,
- 20
- y compuestos biológicamente activos que se seleccionan del grupo que consiste en azaconazol (60207-31-0) + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol [116255-48-2] + TX, ciproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] + TX, hexaconazol [79983-71-4] + TX, imazalilo [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, miclobutanilo [88671-89-0] + TX, pefurazoato [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX, protioconazol [178928-70-6] + TX, pirifenox [88283-41-4] + TX, procloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol [60207-90-1] + TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol [107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX, triadimefon [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] + TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol [131983-72-7] + TX, ancimidol [12771-68-5] + TX, fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX, bupirimato [41483-43-6] + TX, dimetirimol [5221-53-4] + TX, etirimol [23947-60-6] + TX, dodemorf [1593-77-7] + TX, fenpropidina [67306-00-7] + TX, fenpropimorf [67564-91-4] + TX, espiroxamina [118134-30-8] + TX, tridemorf [81412-43-3] + TX, ciprodinilo [121552-61-2] + TX, mepanipirim [110235-47-7] + TX, pirimetanilo [53112-28-0] + TX, fenciponilo [74738-17-3] + TX, fludioxonilo [131341-86-1] + TX, benalaxilo [71626-11-4] + TX, furalaxilo [57646-30-7] + TX, metalaxilo [57837-19-1] + TX, R metalaxilo [70630-17-0] + TX, ofurace [58810-48-3] + TX, oxadixilo [77732-09-3] + TX, benomilo [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] + TX, debacarb [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1] + TX, tiabendazol [148-79-8] + TX, clozolinato [84332-86-5] + TX, diclozolina [24201-58-9] + TX, iprodionae [36734-19-7] + TX, miclozolina [54864-61-8] + TX, procimidona [32809-16-8] + TX, vinclozolina [50471-44-8] + TX, boscalid [188425-85-6] + TX, carboxina [5234-68-4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX, flutolanilo [66332-96-5] + TX, mepronilo [55814-41-0] + TX, oxicarboxina [5259-88-1] + TX, pentiopirad [183675-82-3] + TX, tfluzamid [130000-40-7] + TX, guazatina [108173-90-6] + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base libre) + TX, iminocadina [13516-27-3] + TX, azoxistrobina [131860-33-8] + TX, dimoxistrobina [149961-52-4] + TX, enestroburina {Proc. BCPC, Int. Congr., Glasgow, 2003, 1, 93} + TX, fluoxastrobina [361377-29-9] + TX, cresoxim-metilo [143390-89-0] + TX, metominostrobin [133408-50-1] + TX, trifloxistrobina [141517-21-7] + TX, orisastrobina [248593-16-0] + TX, picoxistrobina [117428-22-5] + TX, piraclostrobina [175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] + TX, mancozeb [8018-01-7] + TX, maneb [12427-38-2] + TX, metiram [9006-42-2] + TX, propineb [12071-83-9] + TX, tiram [137-26-8] + TX, zineb [12122-67-7] + TX, ziram [137-30-4] + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captán [133-06-2] + TX, diclofluanida [1085-98-9] + TX, fluoroimida [41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX, toliifluanida [731-27-1] + TX, mezcla bordeaux [8011-63-0] + TX, hidróxido de cobre [20427-59-2] + TX, cloruro de cobre [1332-40-7] + TX, sulfato de cobre [7758-98-7] + TX, óxido de cobre [1317-39-1] + TX, mancobre [53988-93-5] + TX, oxina-cobre [10380-28-6] + TX, dinocap [131-72-6] + TX, nitrotal-isopropilo [10552-74-6] + TX, edifenfos [17109-49-8] + TX, iprobenfos [26087-47-8] + TX, isoprothiolano [50512-35-1] + TX, fosdifeno [36519-00-3] + TX, pirazofos [13457-18-6] + TX, tolclofós-metilo [57018-04-9] + TX, acibenzolar-S-metilo [135158-54-2] + TX, anilazina [101-05-3] + TX, bentiavalicarb [413615-35-7] + TX, blastidicid-S [2079-00-0] + TX, cinometionato [2439-01-2] + TX, cloroneb [2675-77-6] + TX, clorotalonilo [1897-45-6] + TX, ciflufenamid [180409-60-3] + TX, cimoxanilo [57966-95-7] + TX, diclona [117-80-6] + TX, diclocimet [139920-32-4] + TX, diclomezina [62865-36-5] + TX, diclorán [99-30-9] + TX, dietofencarb [87130-20-9] + TX, dimetomorf [110488-70-5] + TX, SYP LI90 (Flumorf) [211867-47-9] + TX, ditianón [3347-22-6] + TX, etaboxam [162650-77-3] + TX, etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadona [131807-57-3] + TX, fenamidona [161326-34-7] + TX, fenoxanilo [115852-48-7] + TX, fentina [668-34-8] + TX, ferimzona [89269-64-7] + TX, fluazinam [79622-59-6] + TX, fluopicolida [239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX,
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

fenhexamida [126833-17-8] + TX, fosetil-aluminio [39148-24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb [140923-17-7] + TX, IKF 916 (Ciazofamid) [120116-88-3] + TX, kasugamicina [6980-18-3] + TX, metasulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX, pencicurona [66063-05-6] + TX, ftalida [27355-22-2] + TX, polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazida [189278-12-4] + TX, piroquilona [57369-32-1] + TX, quinoxifen [124495-18-7] + TX, quintoceno [82-68-8] + TX, azufre [7704-34-9] + TX, tiadinilo [223580-51-6] + TX, triazóxido [72459-58-6] + TX, triciclazol [41814-78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina [37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamida [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida (divulgado en WO 2007/048556) + TX, ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida (divulgado en WO 2006/087343) + TX, [(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-1,3,4,4a,2,4,6,6a,12,12a,12b-decahidro-6,12-dihidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-4-il]metil-ciclopropanocarboxilato [915972-17-7] + TX y 1,3,5-trimetil-N-(2-metil-1-oxopropil)-N-[3-(2-metilpropil)-2-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida [926914-55-8] + TX.

Las referencias entre corchetes posteriores a los ingredientes activos, por ejemplo [3878-19-1] se refieren al número de Registro de Resúmenes Químicos. Se conocen las mezclas anteriormente descritas. Donde se incluyen los ingredientes activos en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Decimotercera Edición; Editor: C. D. S. Tomlin; The British Crop Protection Council], se describen en la misma con el número de registro proporcionado entre paréntesis anteriormente para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe con el número de registro (1). Donde se agrega "[CCN]" anteriormente al compuesto particular, el compuesto en cuestión se incluye en "Compendium of Pesticide Common Names", que se encuentra disponible en internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe según la dirección de internet <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

La mayoría de los ingredientes activos descritos anteriormente son referidos según el llamado "nombre común", el "nombre común ISO" relevante u otro "nombre común" que se usa en los casos individuales. Si la denominación no es un "nombre común", la naturaleza de la denominación que se utiliza en su lugar se proporciona entre paréntesis para el compuesto particular; en dicho caso, se utiliza el nombre IUPAC, el nombre de Resúmenes Químicos/IUPAC, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre de compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se utiliza ninguna de esas denominaciones o un "nombre común", se utiliza un "nombre alternativo". "No. de Reg. CAS" significa el número de Registro de Resúmenes Químicos.

La relación de masa de cualesquiera dos ingredientes en cada combinación se selecciona de forma tal de proporcionar, por ejemplo, la acción sinérgica deseada. En general, la relación de masa variaría en función del ingrediente específico y de la cantidad de ingredientes que se encuentran presentes en la combinación. Generalmente, la relación de masa entre cualesquiera dos ingredientes en cualquier combinación de la presente invención, independientemente el uno del otro, es de 100:1 a 1:100, incluida de 99:1, 98:2, 97:3, 96:4, 95:5, 94:6, 93:7, 92:8, 91:9, 90:10, 89:11, 88:12, 87:13, 86:14, 85:15, 84:16, 83:17, 82:18, 81:19, 80:20, 79:21, 78:22, 77:23, 76:24, 75:25, 74:26, 73:27, 72:28, 71:29, 70:30, 69:31, 68:32, 67:33, 66:34, 65:45, 64:46, 63:47, 62:48, 61:49, 60:40, 59:41, 58:42, 57:43, 56:44, 55:45, 54:46, 53:47, 52:48, 51:49, 50:50, 49:51, 48:52, 47:53, 46:54, 45:55, 44:56, 43:57, 42:58, 41:59, 40:60, 39:61, 38:62, 37:63, 36:64, 35:65, 34:66, 33:67, 32:68, 31:69, 30:70, 29:71, 28:72, 27:73, 26:74, 25:75, 24:76, 23:77, 22:78, 21:79, 20:80, 19:81, 18:82, 17:83, 16:84, 15:85, 14:86, 13:87, 12:88, 11:89, 10:90, 9:91, 8:92, 7:93, 6:94, 5:95, 4:96, 3:97, 2:98 a 1:99. Preferentemente las relaciones de masa entre cualesquiera dos componentes de la presente invención son de 75:1 a 1:75, más preferentemente, de 50:1 a 1.50, especialmente de 25:1 a 1:25, ventajosamente de 10:1 a 1:10, como de 5:1 a 1:5, por ejemplo, de 1:3 a 3:1. Se entiende que las relaciones de mezcla incluyen por un lado, relaciones en masa y por otro lado, relaciones molares.

Las combinaciones de la presente invención (es decir, las que comprenden un compuesto de la presente invención y uno o más agentes biológicos activos adicionales) pueden aplicarse simultáneamente o secuencialmente.

En el caso, los ingredientes de una combinación se aplican secuencialmente (es decir, uno después del otro), los ingredientes se aplican secuencialmente dentro de un período razonable entre sí para lograr el rendimiento biológico, como dentro de unas pocas horas o días. El orden de aplicación de los ingredientes en la combinación, es decir, si los compuestos de fórmula (I) deben aplicarse primero o no, no es esencial para trabajar en la presente invención.

En el caso de que los ingredientes de las combinaciones se apliquen simultáneamente en la presente invención, pueden aplicarse como una composición que contiene la combinación, en cuyo caso (A) el compuesto de fórmula (I) y el uno o más ingredientes adicionales en las combinaciones pueden obtenerse a partir de fuentes de formulación separadas y mezclarse juntos (conocidos como mezcla de tanque, listo para aplicar, caldo de pulverización o lechada) o (B) el compuesto de fórmula (I) y el uno o más ingredientes adicionales pueden obtenerse como una única fuente de mezcla de formulación (conocida como premezcla, mezcla lista, concentrado o producto formulado).

En una realización independiente de otras realizaciones, el compuesto de conformidad con la presente invención se aplica como una combinación. Por consiguiente, la presente invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de conformidad con la invención como se describe en la presente y uno o más agentes biológicos activos adicionales y opcionalmente uno o más auxiliares de formulación habituales; que pueden encontrarse en la forma de una composición de mezcla de tanque o premezcla.

Los compuestos de fórmula I son particularmente útiles para controlar y prevenir las infestaciones endo y ectoparasitarias por helmintos y nematodos y las infecciones en animales de sangre caliente como bovinos, ovinos, porcinos, camellos, venados, equinos, aves, pescados, conejos, cabras, visones, zorros, chinchillas, perros y gatos así como humanos.

En el contexto del control y prevención de infestaciones e infecciones en animales de sangre caliente, los compuestos de la invención son especialmente útiles para el control de helmintos y nematodos. Los ejemplos de helmintos son los miembros de la clase *Trematoda*, comúnmente conocidos como trematodos o platelmintos, especialmente miembros de los géneros *Fasciola*, *Fascioloides*, *Paramphistomu*, *Dicrocoelium*, *Eurytrema*, *Ophisthorchis*, *Fasciolopsis*, *Echinostoma* y *Paragonimus*. Los nematodos que pueden controlarse con los compuestos de fórmula (I) incluyen el género *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesphagastomu*, *Nematodirus*, *Dictyocaulus*, *Trichuris*, *Dirofilaria*, *Ancylostoma*, *Ascaris* y similares.

Para la administración oral a animales de sangre caliente, los compuestos de la invención pueden formularse como alimentos para animales, premezclas alimenticias para animales, concentrados alimenticios para animales, píldoras, soluciones, pastas, suspensiones, pociones, geles, comprimidos, bolos y cápsulas. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse a los animales en su agua potable. Para la administración oral, la forma de dosificación seleccionada debe proporcionar al animal aproximadamente 0.01 mg/kg a 100 g/kg de peso corporal animal por día del compuesto de la invención.

De forma alternativa, los compuestos de la invención pueden administrarse a los animales parenteralmente, por ejemplo, mediante inyección intraruminal, intramuscular, intravenosa o subcutánea. Los compuestos de la invención pueden dispersarse o disolverse en un vehículo fisiológicamente aceptable para la inyección subcutánea. De forma alternativa, los compuestos de la invención pueden formularse en un implante para la administración subcutánea. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse transdérmicamente a los animales. Para la administración parenteral, la forma de dosificación seleccionada debe proporcionar al animal aproximadamente 0.01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal animal por día del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden aplicarse tópicamente a los animales en la forma de baños, polvos, collares, medallones, aerosoles y formulaciones preparadas. Para la aplicación tópica, los baños y aerosoles generalmente contienen de aproximadamente 0.5 ppm a 5000 ppm y preferentemente de aproximadamente 1 ppm a 3000 ppm del compuesto de la invención. Además, los compuestos de la invención pueden formularse como etiquetas para orejas para los animales, particularmente cuadrúpedos como bovinos y ovinos.

En una realización, independiente de cualesquiera otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto antihelmíntico.

En una realización, independiente de cualesquiera otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto pesticida, preferentemente un compuesto nematocida.

En cada aspecto y realización de la invención, “que consiste básicamente en” y sus flexiones son una realización preferida de “que comprende” y sus inflecciones y “que consiste en” y sus inflecciones son una realización preferida de “que consiste básicamente en” y sus inflecciones.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. No limitan la invención. Las temperaturas se

proporcionan en grados Celsius; las relaciones de mezcla de disolventes se proporcionan en partes por volumen.

FIGURAS

5

Figura 1. Estructura del ejemplo P17 con átomos diferentes de hidrógeno mostrados como elipsoides térmicas en un nivel de un 50% de probabilidad.

10

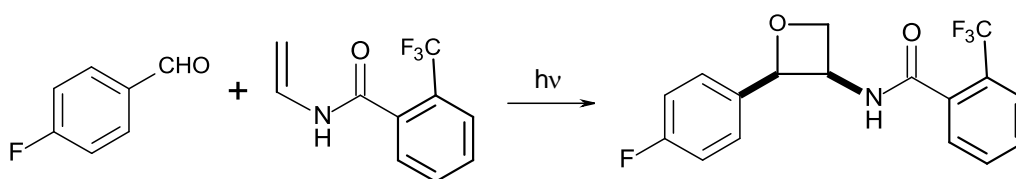
Figura 2. Esquema de numeración para el ejemplo P17

Ejemplos

Ejemplos de preparación:

15

Ejemplo P1: Preparación de N-[cis-2-(4-clorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida racémica



20

Una solución de 4-fluorobenzaldehído (288 mg, 2.32 mmol) y 2-trifluorometil-N-vinil-benzamida (1 g, 4.65 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se irradió con una lámpara de vapor de sodio a través de un filtro de cuarzo durante 7 días. La mezcla de reacción turbia se evaporó y el medio-sólido en bruto (1.6 g) se sometió a cromatografía sobre sílice con EtOAc / ciclohexano, posteriormente nuevamente con MeOH / diclorometano y nuevamente con EtOAc / ciclohexano para proporcionar N-[cis-2-(4-clorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida.

25

¹H-NMR (CDCl₃) 4,51 (1H, t); 5.17 (1H, t); 5.48 (1H, M); 5.71 (1H, br d); 6.08 (1H, d); 6.93 (1H, d); 7.12 (2H, t); 7.38 (2H, m); 7.47 (2H, m); 7.63 (1H, d).

30

Ejemplo P1b: Preparación de 2-trifluorometil-N-vinil-benzamida

35

Se agregó n-propilamina (4,8 g, 82 mmol) a una solución de 10 g de la mezcla de 2-trifluorometil-N-vinil-N-formil-benzamida (Ejemplo P1c) y 2-trifluorometil-N-vinil-benzamida (10 g, 41 mmol) en diclorometano (50 ml). Hubo una exotermia, que se controló mediante el uso de un baño de agua fría. Después de una hora, la TLC (70% EtOAc/hexano) indicó la reacción completa por lo que la mezcla se separó entre agua y EtOAc, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 11 g de un aceite marrón que contenía nPrNH₂ de conformidad con el NMR. Esto se disolvió en etanol (aproximadamente 30 ml), se calentó hasta 50 °C, se trató con agua y se dejó enfriar. Los cristales se filtraron y se secaron para proporcionar 2-trifluorometil-N-vinil-benzamida como cristales beige. m.p. 92-95 °C.

40

¹H-NMR (CDCl₃) 4,57 (1H, d); 4,72 (1H, d); 7.10 (1H, ddd); 7.44 (1H, br s); 7.60 (3H, m); 7.73 (1H, d).

Ejemplo P1c: Preparación de 2-trifluorometil-N-vinil-N-formil-benzamida

45

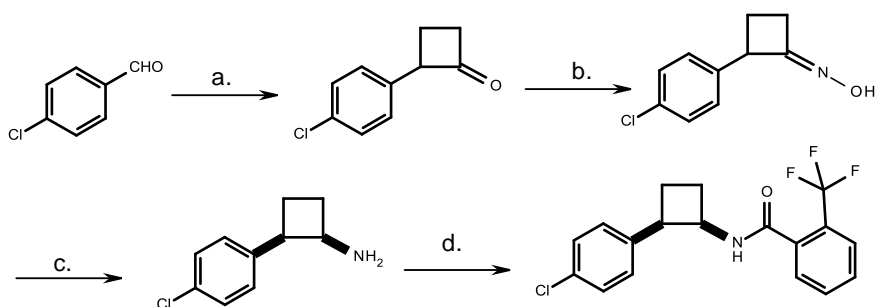
Se agregó en porciones cloruro de 2-trifluorometil-benzoílo (32 g, 154 mmol) a una solución agitada de N-vinilformamida (10 ml, 10 g, 140 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1.7 g, 14 mmol), y trietilamina (29.2 ml, 21.2 g, 210 mmol) en diclorometano en un baño de hielo/agua a una tasa tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 25 °C. Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de dos horas, la mezcla se separó entre agua y EtOAc, la fase orgánica se secó y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. La NMR indicó una mezcla aproximada 1:1 de 2-trifluorometil-N-vinil-N-formil-benzamida y 2-trifluorometil-N-vinil-benzamida.

50

¹H-NMR (CDCl₃, señales para 2-trifluorometil-N-vinil-N-formil-benzamida) 5.26 (1H, d); 5.72 (1H, d); 6.69 (1H, dd); 7.43 (1H, d); 7.58 (1H, m); 7.68 (1H, m); 7.80 (1H, d); 8.87 (1H, s).

55

Ejemplo P2: Preparación de cis N-[2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida racémica:



a. Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclobutanona

b.

5 A una solución agitada de 4-cloro-benzaldehído (142 mg, 1 mmol) y tetrafluoroborato de
 10 ciclopropildifenilsulfonio (317 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF seco, se enfrió a 0°C, se agregó por goteo,
 agitándose, una suspensión terc-butóxido de potasio (1,4 ml; 1M). Después de completarse la reacción de
 15 adición se agitó 30 min. y se agregó ácido tetrafluorobórico 1M (10% en THF) (10 ml). La mezcla se dejó
 calentar a temperatura ambiente y se recogió en éter y la solución de éter se lavó con NaHCO₃ saturado,
 salmuera y agua y se secó. El filtrado y concentración mediante evaporación rotatoria proporcionó un
 aceite. La cromatografía sobre gel de sílice y elución con hexanos:éter 5:1 proporcionó 2-(4-
 clorofenil)ciclobutanona como un aceite.

¹H-NMR (CDCl₃) 2.20 (1H, m); 2.57 (1H, m); 3.06 (1H, m); 3.23 (1H, m); 4,51 (1H, m); 7.20 (2H, m); 7.29
 (3H, m);

c. Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclobutanona oxima

d.

20 Una solución de 2-(4-clorofenil)ciclobutanona (1.122 g, 6.09 mmol), hidroxilhidrocloruro de amina (3.541 g,
 8.2 eq.) y 36 mL de 5% NaOH en 30ml de EtOH se calentó a reflujo durante 2h. La solución se enfrió, se
 ajustó hasta un pH de 6, y se extrajo con CHCl₃. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó. El
 filtrado y la concentración proporcionaron 2-(4-clorofenil)ciclobutanona oxima como un aceite.

¹H-NMR (CDCl₃) 2.13 (1H, m); 2.53 (1H, m); 3.01 (2H, m); 4,40 (1H, m); 7.27 (5H, m);

e. Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclobutanamina

f.

30 A una solución de 2-(4-clorofenil)ciclobutanona oxima (200 mg, 1 mmol) en metanol (5 ml) se agregó
 MoO₃ (205 mg, 1.4 eq.) y borohidruro de sodio (394 mg, 10 eq) a 0°C. Después de la agitación a
 temperatura ambiente durante 2 h, el disolvente se evaporó. Se agregó una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se
 separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. Se aisló 120 mg de
 producto-amina como una mezcla de cis y trans Isómeros 2:1. El producto en bruto se usó sin purificación
 en la siguiente reacción.

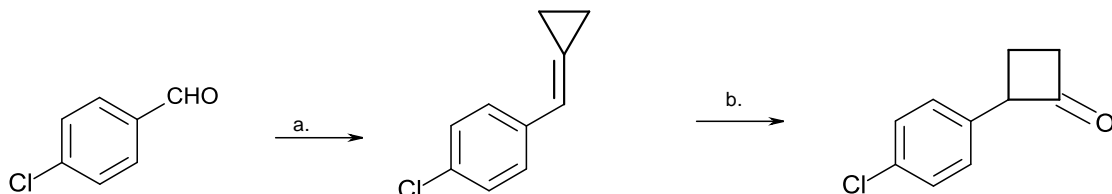
g. Preparación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida

h.

40 A una solución de 2-(4-clorofenil)ciclobutanamina (105 mg, 0.55 mmol) y trietilamina (140mg 2.5 eq.) en
 THF se agregó 2-trifluorometil-benzoilcloruro (127.46 mg, 1.1 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 2 h. Et₃N.HCl se filtró y el THF se evaporó. El residuo - mezcla de dos
 isómeros cis y trans (2:1) se purificó y se separó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyente
 hexanos:dietiléter 1:1,. Se aislaron N-[cis-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida (cis) (m.p.
 147-9 °C) y su trans isómero (m.p. 117-9 °C) como productos cristalinos.

Ejemplo P3: Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclobutanona (alternativo)

45



a. Preparación de 1-cloro-4-(ciclopropilidanimetil)benzeno

b.

5 A una suspensión de bromuro de (3-bromopropil)trifenilfosfonio (29.3 g) en THF anhidro (200 ml) se agregó en 5 porciones separadas con intervalos de 15 mins. terc-butóxido de potasio (14,19 g, 2.2 eq.) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 min y se agregó 4-clorobenzaldehído (8.08 g, 56.9 mmol) para proporcionar una suspensión anaranjada. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través una almohadilla de celite. El disolvente se eliminó al vacío, y el material bruto

10 resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida con i-hexano como un eluyente, para producir 1-cloro-4-(ciclopropilidanimetil)benzeno.

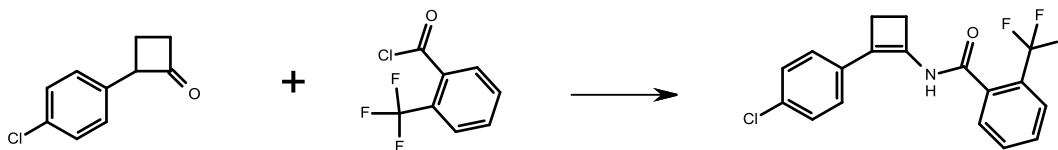
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.19 (2H, m); 1.41 (2H, m); 6.70 (1H, m); 7.27 (2H, m); 7.46 (2H, m)

15 c. Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclobutanona

d.

A una solución de 1-cloro-4-(ciclopropilidanimetil)benzeno (5g, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se agregó en 5 porciones separadas ácido m-cloroperbenzoico (5.3g, 30 mmol) a 0°C . Después de agitarse a 0°C durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO_3 acuosa y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se agregó al producto en bruto en CH_2Cl_2 (40 ml) una solución HBF_4 10% (11.6 ml 48% HBF_4 y 46 ml H_2O). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 17 h, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con solución de NaHCO_3 saturado ac. y salmuera. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente i-hexano,) para proporcionar 2-(4-clorofenil)ciclobutanona.

25

Ejemplo P4: Preparación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida

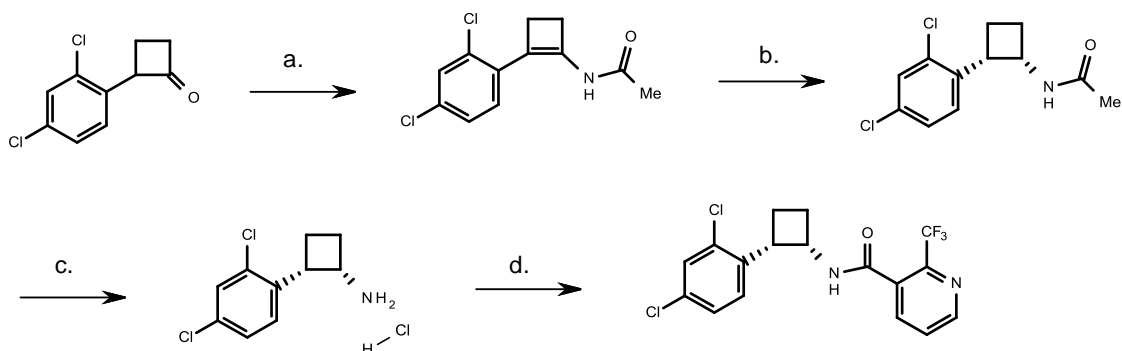
30 Se disolvió 2-(4-clorofenil)ciclobutanona (10 g) en 50 ml tolueno. La solución se enfrió a 0°C y se agregaron amoníaco en metanol (11.863 ml; 7M) e isopropóxido de titanio (34,6 ml, 32.442 g). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18h, posteriormente se enfrió a 0°C y trietilamina (31.2 ml, 22.6343 g) y cloruro de 2-trifluorometil-benzoilo (16.47 ml, 23.3259 g) se agregaron con posterioridad. Durante la adición del ácido cloruro se formó una suspensión espesa, de manera que

35 se agregaron tolueno (aproximadamente 50 ml) para hacer más agitable la mezcla de reacción. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó una solución de etileno diamina-N,N,N',N'-tetra-2-etanol (33.3 ml, 34,3390 g) en una pequeña cantidad de tolueno a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 60°C (baño de aceite) durante 15 min, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con agua (300 ml), solución de amoníaco (50ml) y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua,

40 salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se evaporó y el material en bruto se agitó con 100 ml éter dietílico. El sólido se filtró y se secó para proporcionar 9.2 g de producto impuro. Los licores madre se sometieron a cromatografía con EtOAc/hexano para proporcionar 1.4 g de producto impuro. Las dos fracciones en bruto se combinaron y se sometieron nuevamente a cromatografía para proporcionar N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida pura m.p. $165-8^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2.62 (2H, m); 3.16 (2H, m); 7.08 (2H, d), 7.27 (2H, d); 7.51 (1H, br s, NH); 7.61 (1H, m); 7.64 (2H, m), 7.76 (1H, d).

45

Ejemplo P5: Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida



a. Preparación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-acetamida

Se disolvió 2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanona (100 g) en tolueno (280 ml) bajo argón a 0°C, y se agregó por goteo amoníaco en metanol (99.6 ml; 7M) en metanol. No se observó exotermia. Se agregó por goteo isopropóxido de titanio (291 ml, 272 g) (aproximadamente durante 1.5h). Se observó exotermia, y por lo tanto la temperatura interna se mantuvo entre 0 y 5°C con un baño de hielo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17h. La mezcla se enfrió a 0°C y trietilamina (262 ml, 190 g) se agregó durante aproximadamente 20 min seguido de anhídrido acético (88.70 ml, 95.9 g). Se observó exotermia. La temperatura interna se mantuvo entre 0 y 5°C, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3h. Se agregó etileno diamina-N,N,N',N'-tetra-2-etanol (206 ml, 233 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó hasta 55°C internos durante 15 min, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente La mezcla se agitó con agua, solución de amoníaco y EtOAc. La fase acuosa se lavó con tBuOMe, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar un sólido aceitoso marrón. Este producto en bruto se trituró con acetato de etilo (aproximadamente 1h), se aisló mediante succión, se lavó con TBME y se secó mediante succión. El licor madre se colocó en el refrigerador durante el fin de semana y se observó una precipitación. El sólido se aisló mediante succión, se lavó con ciclohexano y se secó al aire para proporcionar sólidos combinados de buena pureza. El licor madre se concentró y se sometió a cromatografía con EtOAc/hexano para proporcionar material casi puro, que se trituró con ciclohexano y los sólidos se filtraron y se lavaron con ciclohexano para proporcionar producto puro.

¹H-NMR (CDCl₃) 2.06 (3H, s, Me); 2.65 (2H, m); 3.06 (2H, m); 7.12 (1H, d); 7.19 (1H, d); 7.32 (1H, s); 7.58 (1H, br, s, NH).

b. Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]acetamida

Se colocaron N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]-acetamida (25 g) y dimetilamonio diclorotri(muclo)bis[(s)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo] dirutenato(II) (0.4078 g) en un autoclave de laboratorio (vértice hpm) y se agregó metanol (250 ml). El metanol se había purgado previamente durante 30min con argón. Se purgó con argón 3 veces, posteriormente con hidrógeno 3 veces y se acumuló una presión interna de hidrógeno de 50 bar. La mezcla de reacción se agitó durante 18h a 45°C. Después de 18h la autoclave se abrió y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto bruto (26.17 g) como un aceite gris. Este se sometió a cromatografía con acetato de etilo y ciclohexano para proporcionar producto casi puro. Se analizó mediante HPLC quiral (Método X) y mostró un ee de 87% a favor del enantiómero deseado con elución a 9.59 min (enantiómero menor con elución a 8.11 min). Esto se combinó con el material de una partida análoga de hidrógenoación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-acetamida, y se volvió a cristalizar desde acetato de etilo y ciclohexano para proporcionar producto puro con un ee de 98%.

¹H-NMR (CDCl₃) 1.76 (s, 3H, Me); 1.94 (1H, m); 2.26 (2H, m); 2.49 (1H, m); 4.14 (1H, m); 4.92 (1H, m), 4.99 (1H, br s, NH); 7.32 (m, 2H); 7.42 (1H, s).

e. Preparación de hidrocloreuro de N-(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutilamina

f. N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]acetamida (15.7 mmol, 4.04 g, ee = 91%) se diluyó en metanol (15 ml). Se agregó por goteo ácido clorhídrico 36% (157 mmol, 18.6 g, 15.7 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche (20 horas). Metanol se evaporó, posteriormente se agregaron un poco de TBME y agua a la mezcla. Ambas fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con TBME. La fase acuosa se mezcló con TBME se enfrió a 0°C después de lo cual se agregó lentamente una solución de hidróxido de sodio 30% (16 ml) hasta que el pH se volvió básico. Ambas fases se separaron nuevamente y la fase acuosa se extrajo dos veces con TBME. Las capas orgánicas se combinaron, se

secaron con anhídrido sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite anaranjado.

5 La amina se diluyó en éter dietílico y se enfrió a 0°C después de lo cual se agregó por goteo HCl acuoso (1M) en éter dietílico. Un sólido precipitó. Este sólido se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó en una bomba de alto vacío para proporcionar un polvo blanco. Se analizó mediante HPLC quiral (Método Y) lo que indicó un ee de 88% a favor del enantiómero deseado con elución a 7.85 min (enantiómero menor con elución a 5.08 min).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.50 (1H, m); 2.26 (1H, m); 2.45 (1H, m); 2.91 (1H, m); 3.99 (2H, m); 7.22 (1H, d); 7.38 (2H, m); 8.03 (3H, br s, NH_3^+)

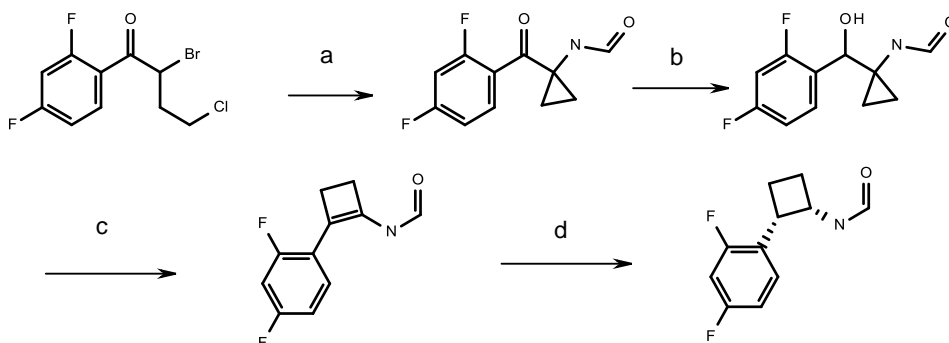
g. Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida
h.

15 Se disolvió hidrocloreto de N-(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutilamina (9.6g, 38 mmol) en 100 ml DMF, N-hidroxi-benzotriazol. Se agregaron hidrato (11 g, 76 mmol), hidrocloreto de EDCI (15 g, 76 mmol) y ácido 2-trifluorometilnicotínico (8.7 g, 46 mmol). Se agregó trietilamina (12 g, 110 mmol) para proporcionar una exotermia débil, y una leve suspensión. Esta se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se agitó junto con éter y agua, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se evaporó. El producto un bruto se agitó con hexano y los cristales se filtraron, se lavaron con hexano, y se secaron al vacío para proporcionar puro producto. Se analizó mediante HPLC quiral (Método C) la que indicó un ee de 99.7 % a favor del enantiómero deseado con elución a 4,81 min (enantiómero menor con elución a 9.32 min).

25 m.p. 122-124 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2.07 (1H, m); 2.38 (2H, m); 2.12 (1H, m); 2.62 (1H, m); 4.26 (m, 1H); 5.05 (1H, m); 5.45 (1H, br d, NH); 7.28 (3H, m); 7.48 (1H, dd); 7.63 (1H, d); 8.68 (1H, d).

30 Ejemplo P6: Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]formamida



a. Preparación de N-[1-(2,4-difluorobenzoil)ciclopropil]formamida

35 b.
Se disolvió 2-bromo-4-cloro-1-(2,4-difluorofenil)butan-1-ona (5 g) en acetonitrilo (16 ml) y dimetilformamida (0.84 ml). A esta solución se agregó, a temperatura ambiente, (diformilamino)sodio (4 g), y la suspensión beige resultante se calentó bajo agitación a 60°C durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (16.8 ml; 2N). La mezcla bifásica posteriormente se agitó durante 15 minutos, antes de verterse en un embudo separador que contenía solución de ácido clorhídrico acuoso (50 ml; 1N). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml y posteriormente 50 ml). La fase orgánica se extrajo cuatro veces con agua y una vez con salmuera, posteriormente las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. N-[1-(2,4-difluorobenzoil)-ciclopropil]formamida se obtuvo como un sólido amarronado.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm Rotámero menor: 8.13 (dd, $J=11.74$, 2.20 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.99 (td, $J=8.44$, 2.20 Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.46 (bs, 1H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 2H).

50 Rotámero mayor: 7.96 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 6.95 (td, $J=8.44$, 2.20 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.52 (bs, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 2H).

c. Preparación de N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]formamida

d.

Se disolvió N-[1-(2,4-difluorobenzoi)-ciclopropil]formamida (1.79g) en etanol (40 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (150 mg) a la solución resultante en una porción. Después de 15min de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante media hora más. Se enfrió a 0°C y se agregó lentamente solución de cloruro de amonio acuoso saturado (12 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, antes de secarse sobre sólido sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto deseado N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]formamida se obtuvo como un aceite amarillo claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm

Rotámetro menor: 7.86 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.18 (bs, 1H), 4.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.1-0.7 (m, 4H)

Rotámetro mayor: 7.97 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H), 5.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.1-0.7 (m, 4H)

20 e. Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida

f.

A una solución de N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroximetil]ciclopropil]formamida (498 mg) en tolueno (8.7 ml) se agregó complejo de trióxido de azufre y piridina ($\text{Py} \cdot \text{SO}_3$) (523mg; 45% SO_3). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 4 horas, antes de diluirse con acetato de etilo y se agregó a una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida se obtuvo como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm

Isómero mayor: 8.39 (dd, $J=11.37, 4.40$ Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H). Isómero menor: 8.22 (s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H).

35 g. Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]formamida

h.

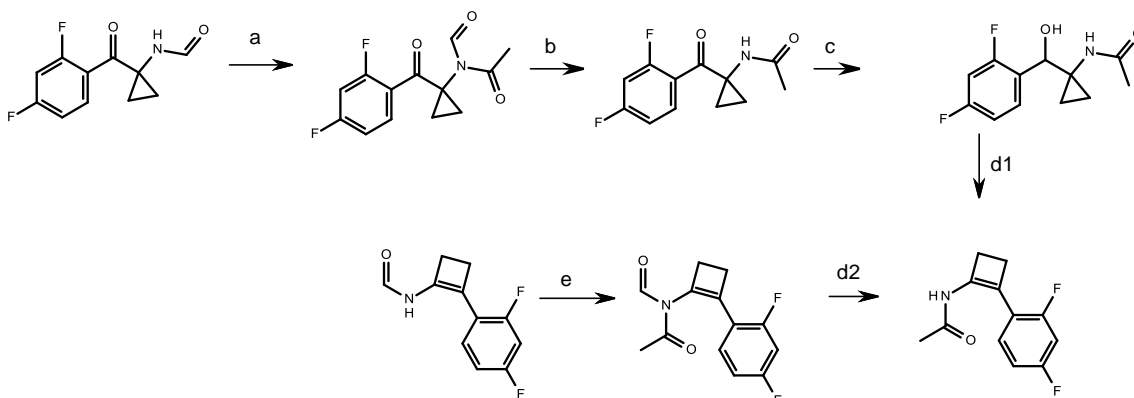
Bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato (4,5 mg) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(*Di-terc*-Butilfosfina)ferrocenil]etilbis(2-metilfenil)fosfina (5.4 mg) se disolvieron en 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado (4mL) y la solución catalizadora resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo argón. Posteriormente, 2 mL de la solución de catalizadores y 3 mL 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado se transfirieron mediante una jeringa a un reactor de acero inoxidable de 100 ml que contenía N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida (100 mg) dispuesto bajo una atmósfera de argón. El reactor se purgó 3 veces con hidrógeno (10 bar) y finalmente se presurizó a 50 bar. La mezcla de reacción se agitó bajo 50 bars de hidrógeno a 50°C. Después de 18h la autoclave se ventiló. La mezcla de reacción bruta se filtró sobre una almohadilla de celite y se evaporó para proporcionar N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]formamida como un aceite.

Análisis GC Chiral (Método AA), Tiempo de retención 11.91 minutos (enantiómero mayor 93.7%) y 12.19 minutos (enantiómero menor 6.3%)

Rotámetro mayor: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d = 2.00-2.08 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.48-2.65 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.88-4.96 (q, 1H), 5.29 (bs, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.94 (s, 1H).

Rotámetro menor: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d = 2.00-2.08 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.48-2.65 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.40-4.49 (q, 1H), 5.40 (bs, 1H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.95-7.98 (d, 1H).

Ejemplo P7: Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida



a. Preparación de N-[1-(2,4-difluorobenzoyl)ciclopropil]-N-formil-acetamida

5 Se suspendió N-[1-(2,4-difluorobenzoyl)ciclopropil]formamida (2 g) acetronitrilo (10.2 ml). A esto se agregó anhídrido acético (4,2 ml) y trietilamina (2.47 ml). La solución resultante se calentó bajo agitación a 75°C durante la noche. Después de un tiempo total de 28h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo separador que contenía solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. N-[1-(2,4-difluorobenzoyl)ciclopropil]-N-formil-acetamida se obtuvo como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 - 1.54 (m, 2 H), 1.91-1.99 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 6.76 - 6.99 (m, 2 H), 7.28 - 7.42 (m, 1 H), 9.14 (s, 1 H)

15 b. Preparación de N-[1-(2,4-difluorobenzoyl)ciclopropil]acetamida

N-[1-(2,4-Difluorobenzoyl)ciclopropil]-N-formil-acetamida (2.7 g) se disolvió en metanol (10 ml). A esta solución se agregó carbonato de potasio (0.7 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo separador que contenía solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó sobre una columna de cromatografía de gel de sílice de 80g. Se obtuvo N-[1-(2,4-difluorobenzoyl)ciclopropil] acetamida como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 - 1.27 (m, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 6.39 (br. s., 1 H), 6.82 (t, J=9.48 Hz, 1 H), 6.95 (td, J=8.25, 2.20 Hz, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H)

c. Preparación de N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]acetamida

30 Se disolvió N-[1-(2,4-Difluorobenzoyl)ciclopropil]acetamida (1.525 g) en etanol (19 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (72 mg) a la solución resultante en una porción. Después de 15min de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante media hora más. Después de dicho tiempo y cada media hora durante 90 minutos, se agregó borohidruro de sodio (12 mg) a la mezcla. Esta se enfrió a 0°C y se agregó lentamente solución de cloruro de amonio acuoso saturado (12 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se vertió en una solución acuosa saturada de amonio cloruro. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de amonio cloruro, salmuera, antes de secarse sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró al vacío. El producto deseado N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]acetamida se obtuvo como un aceite pegajoso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.69 - 0.80 (m, 1 H), 0.90 - 1.07 (m, 1 H), 1.07 - 1.19 (m, 2 H), 1.88 (s, 3 H), 4.52 (d, J=5.50 Hz, 1 H), 5.85 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 5.97 (br. s., 1 H), 6.76 (ddd, J=10.55, 8.53, 2.57 Hz, 1 H), 6.89 (td, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 1 H)

d. Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida

45 (d1)

A una solución de N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]acetamida (216 mg) en tolueno (2.7 ml) se agregó complejo de trióxido de azufre y piridina (Py.SO₃; 214 mg; 45% SO₃). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 90 minutos, antes de diluirse con acetato de etilo y se agregó a una solución de

bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida se obtuvo como un sólido.

5

(d2)

Se disolvió N-[2-(2,4-Difluorofenil)ciclobuten-1-il]-N-formil-acetamida (123 mg) en isopropanol (0.53 ml), y a esta solución se agregó carbonato de potasio (0.036 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas, antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo separador que contenía una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.08 (s, 3 H), 2.56 (t, $J=3.30$ Hz, 2 H), 3.09 (br. s., 2 H), 6.76 - 6.92 (m, 2 H), 7.03 - 7.15 (m, 1 H), 7.72 (d, $J=9.90$ Hz, 1 H)

10

15

20 i. Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-N-formil-acetamida

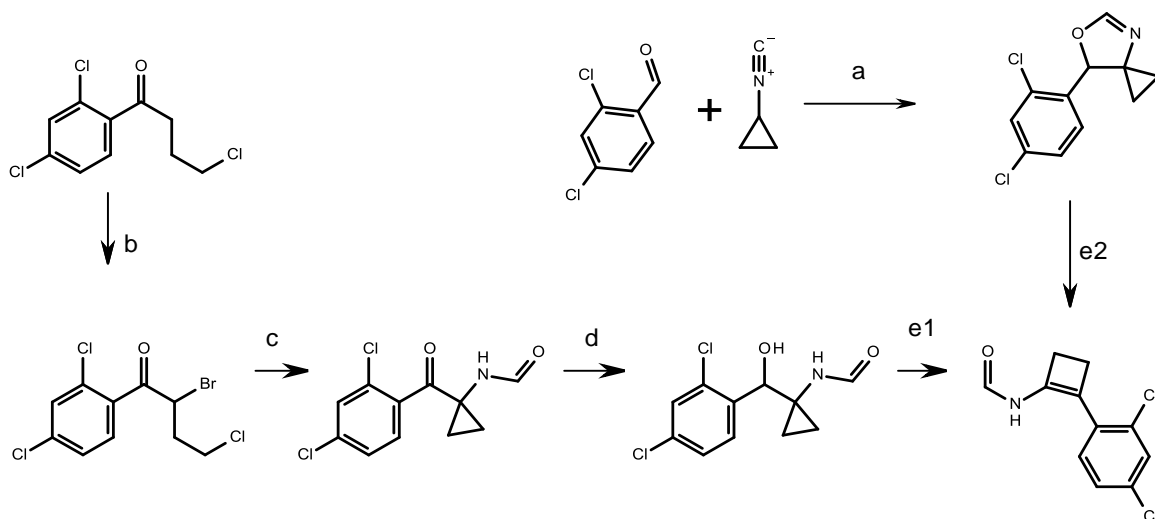
j.

Se suspendió N-[2-(2,4-Difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida (0.5 g) en acetonitrilo (2.8 ml). A esto se agregó anhídrido acético (0.7 ml) y trietilamina (0.66 ml). La solución resultante se calentó bajo agitación a 75°C. Después de 5h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo separador que contenía solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-N-formil-acetamida como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.73 - 2.77 (m, 2 H), 2.85 - 2.88 (m, 2 H), 6.80 (ddd, $J=10.82, 8.62, 2.57$ Hz, 1 H), 6.88 (td, $J=8.25, 2.57$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 9.31 (s, 1 H)

25

30

Ejemplo P8: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida



35

a. Preparación de 4-(2,4-diclorofenil)-5-oxa-7-azaspiro[2.4]hept-6-eno

b.

A una suspensión de ciclopropilisonitrilo (0.7 ml) en tetrahidrofuran (25 ml) se agregó, a -78°C, nBuLi (6.05 mL; 1.6M hexano solución). Después de agitarse a -78°C durante 15 minutos, se agregó por goteo una solución de 2,4-diclorobenzaldehído (1.6 g) en THF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a -78°C, antes de inactivarse mediante la adición de metanol (4,5 ml). Se dejó calentar a temperatura ambiente, antes de diluirse con acetato de etilo y se vertió en un embudo separador que contenía solución de cloruro de amonio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez más con solución cloruro de amonio saturado acuoso,

45

posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó sobre una columna de cromatografía de gel de sílice de 80g. 4-(2,4-Diclorofenil)-5-oxa-7-azaspiro[2.4]hept-6-eno se obtuvo como un aceite. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.43 (ddd, $J=9.81, 6.88, 5.69$ Hz, 1 H), 0.90 - 1.05 (m, 2 H), 1.24 (ddd, $J=10.36, 7.06, 4.95$ Hz, 1 H), 5.80 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H)

c. Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(2,4-diclorofenil)butan-1-ona

d.

A una solución de 4-cloro-1-(2,4-diclorofenil)butan-1-ona (2.4 g) en diclorometano (24 ml) se agregó, a temperatura ambiente, bromo (0.513 ml). Después de 30 minutos de agitación, se agregó lentamente 9.5 mL de una solución 1N de hidróxido de sodio acuoso (9.5 ml; 1N). La mezcla se diluyó con diclorometano y se vertió en una solución acuosa de NaHSO_3 (10%). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHSO_3 (10%), posteriormente con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo 2-bromo-4-cloro-1-(2,4-diclorofenil)butan-1-ona como un aceite. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.47 - 2.67 (m, 2 H), 3.79 (dd, $J=6.79, 4.95$ Hz, 2 H), 5.43 (dd, $J=8.80, 5.14$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.44, 1.83$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.44$ Hz, 1 H)

e. Preparación de N-[1-(2,4-diclorobenzoil)ciclopropil]formamida

f.

Se preparó N-[1-(2,4-diclorobenzoil)ciclopropil]formamida de acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente para N-[1-(2,4-difluorobenzoil)ciclopropil]formamida (Ejemplo P6 a.). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm (rotámero mayor) 1.36 - 1.40 (m, 2 H), 1.87 - 1.92 (m, 2 H), 6.38 (br. s., 1 H), 7.26 - 7.38 (m, 3 H), 7.91 (s, 1 H)

g. Preparación de N-[1-[(2,4-diclorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]formamida

h.

Se preparó N-[1-[(2,4-diclorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]formamida de acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente para N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]formamida (Ejemplo P6 b.). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm (rotámero mayor) 0.80 - 1.00 (m, 3H), 1.27 - 1.33 (m, 1H), 4.91 (d, $J=4.40$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 7.27 (dd, $J=8.44, 1.83$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1 H)

i. Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida

j.

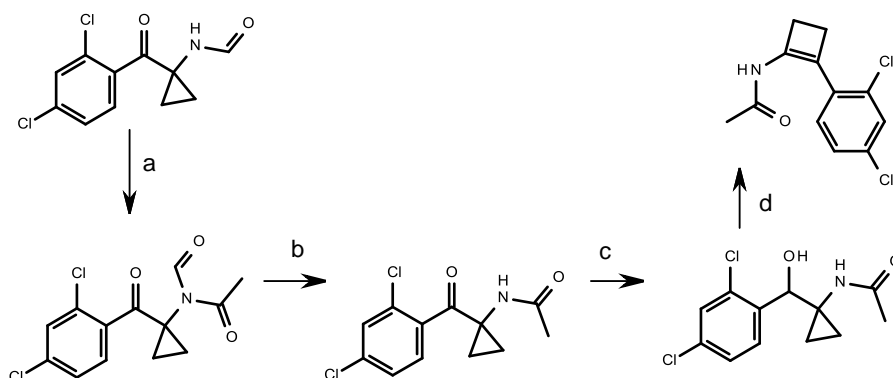
(e1)

Se preparó N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida de acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente para N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida (Ejemplo P6 c.).

(e2)

Se preparó N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida a partir de 4-(2,4-diclorofenil)-5-oxa-7-azaspiro[2.4]hept-6-eno. A una solución de 4-(2,4-diclorofenil)-5-oxa-7-azaspiro[2.4]hept-6-eno (40 mg) en dicloroetano (1 ml) se agregó, a temperatura ambiente, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.011 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas, antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo separador que contenía solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida se obtuvo como un sólido. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm rotámero mayor 2.75 (t, $J=3.30$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.44, 2.20$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.87 - 8.12 (br.d., $J=8.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=11.4$ Hz, 1 H) Rotámero menor 2.71 (t, $J=3.48$ Hz, 1 H), 3.08 (t, $J=3.48$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.44, 2.20$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1 H), 8.23 (s, 1 H)

Ejemplo P9: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida



a. Preparación de N-[1-(2,4-diclorobenzoyl)ciclopropil]-N-formil-acetamida

b.

- 5 Se preparó N-[1-(2,4-diclorobenzoyl)ciclopropil]-N-formil-acetamida de acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente para N-[1-(2,4-difluorobenzoyl)ciclopropil]-N-formil-acetamida (Ejemplo P7 a.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82 - 2.00 (m, 2 H), 2.22 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 7.24 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.44, 2.20 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H)

10 c. Preparación de N-[1-(2,4-diclorobenzoyl)ciclopropil]acetamida

d.

- 15 Se preparó N-[1-(2,4-diclorobenzoyl)ciclopropil]acetamida de acuerdo con el procedimiento que se describió anteriormente para N-[1-(2,4-difluorobenzoyl)ciclopropil]acetamida (Ejemplo P7 b.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 - 1.35 (m, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.83 - 1.88 (m, 2 H), 6.30 (br. s., 1 H), 7.29 (dd, J=8.07, 1.83 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.83 Hz, 1 H)

e. Preparación de N-[1-[(2,4-diclorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]acetamida

f.

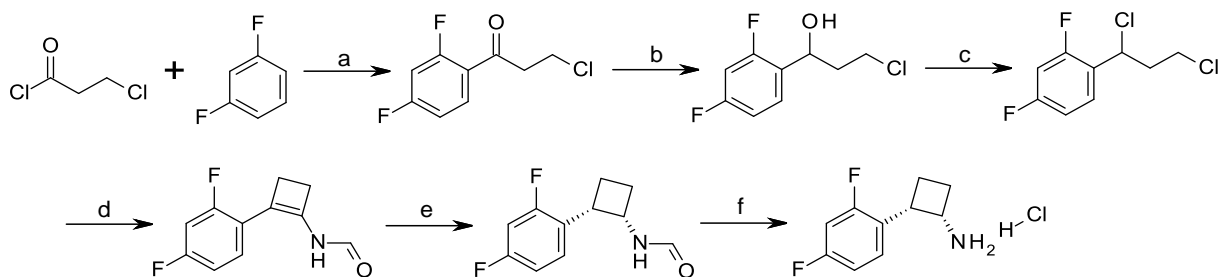
- 20 Se preparó N-[1-[(2,4-diclorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]acetamida de conformidad con el procedimiento que se describió anteriormente para N-[1-[(2,4-difluorofenil)-hidroxi-metil]ciclopropil]acetamida (Ejemplo P7 c.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.73 - 1.02 (m, 3H), 1.16 - 1.34 (m, 1H), 1.93 (s, 3 H), 4.86 (s, 1 H), 5.86 (br. s., 1 H), 5.92 (br. s., 1 H), 7.25 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.52 (d, J=8.44 Hz, 1 H).

25 g. Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida

h.

- 30 Se preparó N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida de conformidad con el procedimiento que se describió anteriormente para N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (Ejemplo P7 d1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.06 (3H, s); 2.65 (2H, m); 3.06 (2H, m); 7.12 (1H, d); 7.19 (1H, d); 7.32 (1H, s); 7.58 (1H, br, s, NH).

Ejemplo P10: Preparación de hidrocloreto de (1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanamina



a. Preparación de 3-cloro-1-(2,4-difluorofenil)propanona

35

A una suspensión agitada de aluminio cloruro (15.7 g, 118.1 mmol) en 1,3-difluorobenceno (11 ml, 118.1 mmol), que se calentó hasta 50°C, se agregó cloruro de 3-cloropropanoilo (10 g, 78.7 mmol) mediante una jeringa durante 10 min. La mezcla se agitó a 50°C durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml) y se agitó durante 3 min. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar 3-cloro-1-(2,4-difluorofenil)propanona como un aceite

40

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.46 (d, 2H) 3.87-3.97 (m, 2H) 6.92 (ddd, 1H) 6.86-6.96 (m, 1H); 6.97-7.06 (m, 1H) 7.94-8.08 (m, 1H)

5 b. Preparación de 3-cloro-1-(2,4-difluorofenil)propanol

10 A una solución de 3-cloro-1-(2,4-difluorofenil)propanona (5 g, 24,4 mmol) en metanol (83 mL) se agregó borohidruro de sodio (1.70 g, 44,0 mmol) en porciones a 0°C . La mezcla se diluyó con acuoso saturado NH_4Cl (100 ml) y se agitó durante 10 min. Se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Ciclohexano:AcOEt, 0-30% AcOEt) para proporcionar 3-cloro-1-(2,4-difluorofenil)propanol como un aceite levemente amarillo.

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.20-2.50 (m, 3H); 3.59-3.70 (m, 1H); 3.74-3.85 (m, 1H); 5.23 (m, 1H); 6.60-6.80 (m, 1H); 6.90-6.98 (m, 1H); 7.48 (d, 1H)

c. Preparación de 1-(1,3-dicloropropil)-2,4-difluoro-benceno

20 A 3-cloro-1-(2,4-difluorofenil)propanol (1 g, 4,65 mmol) se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (4,23 ml) y la emulsión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 60°C durante otros 30 min. Se agregó agua (20 ml) cuidadosamente a la mezcla de reacción y esta se extrajo con ciclohexano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 1-(1,3-dicloropropil)-2,4-difluoro-benceno como un aceite.

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.31-2.44 (m, 1H); 2.48-2.59 (m, 1H); 3.55-3.65 (m, 1H); 3.68-3.79 (m, 1H); 5.34-5.43 (m, 1H); 6.73-6.94 (m, 2H); 7.35-7.49 (m, 1H)

d. Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida

30 A una suspensión de hidróxido de sodio (0.43 g, 10.7 mmol) en DMSO (5.4 ml) se agregó una solución de isocianuro de toluenosulfonilmetilo (0.47 g, 2.36 mmol) y 1-(1,3-dicloropropil)-2,4-difluoro-benceno (0.51 g, 2.14 mmol) a temperatura ambiente durante 4h. Se agregó hidróxido de sodio 5m (0.43 ml, 2.14 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2h posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla de reacción y esta se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (Ciclohexano:AcOEt, 0-40% AcOEt) para proporcionar N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida como un sólido amarronado.

40 Rotámetro mayor: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ | 2.65-2.70 (m, 2 H), 2.85-2.89 (m, 2 H), 6.87-6.93 (m, 2 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 7.95 (bs, 1 H), 8.38-8.52 (m, 2 H).

Rotámetro menor: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ | 2.63-2.67 (m, 2 H), 3.14-3.20 (m, 2 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 7.10-7.16 (m, 2 H), 7.75 (bs, 1 H), 8.21-8.30 (m, 1 H).

45 i. Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]formamida

j.

Tal como se realizó en Ejemplo P6, etapa d.

50 k. Preparación de hidrocloreto de (1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanamina

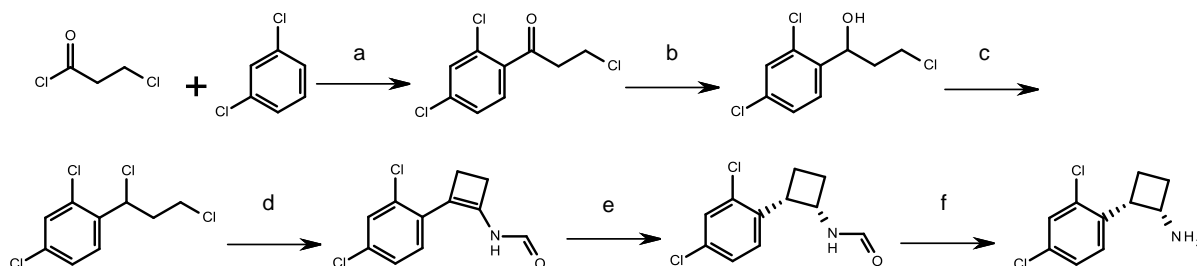
l.

55 N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]formamida (0.497 mmol, 0.105 g) se introdujo en un recipiente de fondo redondo de 10 mL y se diluyó en metanol (5 ml). Se agregó ácido clorhídrico 36% (4,97 mmol, 0.592 g, 0.497 ml) en una porción, posteriormente la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. El metanol se evaporó, posteriormente se agregaron un poco de éter dietílico y agua a la mezcla. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con un pequeño volumen de éter dietílico. La fase acuosa se mezcló con éter dietílico y se enfrió a 0°C después de lo cual se agregó lentamente hidróxido de sodio (30% solución; 0.5 ml). Las fases se separaron nuevamente y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre anhidro sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite anaranjado. El aceite se diluyó en éter dietílico y se enfrió a 0°C después de lo cual se agregó por goteo HCl (2M en éter dietílico). Un sólido precipitó. Este sólido se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó bomba en alto vacío para proporcionar un polvo blanco que correspondía al producto deseado. Este sólido se analizó mediante HPLC quiral (Método Z) la que indicó un ee de 81.8 % a favor del enantiómero deseado con elución a 4,99 min (enantiómero menor con elución a 5.68 min).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.04 (3 H, br. s.), 7.45 - 7.60 (1 H, m), 7.18 - 7.28 (1 H, m), 7.13 (1 H, td), 4.07 (1 H, q), 3.81 - 3.97 (1 H, m), 2.69 - 2.85 (1 H, m), 2.39 - 2.48 (1 H, m), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 1.80 - 1.95 (1 H, m).

5

Ejemplo P11: Preparación de (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina



10

a. Preparación de 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propanona

b.

A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (12.6 g, 94,5 mmol) en 1,3-diclorobenceno (13.5 ml, 118 mmol) se agregó cloruro de 3-cloropropanoilo (7.55 ml, 78.8 mmol) por goteo a 50°C. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2.5h y después a 60°C durante 1.5h. La mezcla de reacción se vertió en ice y agua (1:1, 500 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante destilación del diclorobenceno remanente al vacío (70°C, 10 mbar) para proporcionar 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propanona.

15

20

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.34 (t, 2 H), 3.79 (t, 2 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.33-7.39 (m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 1 H).

25

c. Preparación de 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propanol

d.

A una solución de 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propanona (10 g, 35.8 mmol) en metanol (122 ml) se agregó borohidruro de sodio (1.37 g, 35.8 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2h. Una solución acuosa de NH_4Cl (a medio saturar, 200 ml) se agregó a la mezcla de reacción y esta se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 0-20%) para proporcionar 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propanol como un aceite.

30

35

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.05-2.25 (m, 3 H), 3.69-3.88 (m, 2 H), 5.31-5.38 (m, 1 H), 5.31-5.35 (m, 1 H), 5.40-5.43 (m, 1 H), 5.55-5.58 (m, 1 H).

e. Preparación de 1-(1,3-dicloropropil)-2,4-dicloro-benceno

f.

A una solución de cloruro de litio (0.087 g, 2.05 mmol) en DMF (1.0 ml) se agregó 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propanol (129 mg, 0.51 mmol) y cloruro de tionilo (0.112 ml, 1.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h. agua (10 ml), se agregó a la mezcla de reacción y esta se extrajo con tBuOMe (1 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 1-(1,3-dicloropropil)-2,4-dicloro-benceno como un aceite.

45

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.25-2.38 (m, 2 H), 3.51-3.71 (m, 2 H), 5.49-5.52 (m, 1 H), 7.17-7.22 (m, 1 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 7.40-7.44 (m, 1 H).

g. Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida

50

h.

A una suspensión de hidróxido de potasio (0.22 g, 3.89 mmol) en DMSO (2.0 ml) se agregó por goteo a temperatura ambiente una solución de 2,4-dicloro-1-(1,3-dicloropropil)benceno (211 mg, 0.78 mmol) y 1-(isocianometilsulfonil)-4-metil-benceno (168 mg, 0.86 mmol) en DMSO (1.0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3h a temperatura ambiente y se agregó hidróxido de potasio 5M acuoso (0.78 mL, 3.89 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó agua (20 ml) y solución-acuosa de NH_4Cl (5 ml) a

55

la mezcla de reacción y esta se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Ciclohexano:AcOEt, 0-30% AcOEt) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido incoloro.

5

Rotámero mayor: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.64-2.73 (m, 2 H), 7.09-7.16 (m, 1 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 7.88-8.06 (m, 1 H), 8.25-8.34 (m, 1 H) ppm.

10

Rotámero menor: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.59-2.64 (m, 1 H), 2.96-3.03 (m, 1 H), 7.09-7.16 (m, 1 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 7.51-7.62 (bs, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H) ppm.

i. Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]formamida

j.

15

A un y 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado inerte (4 ml) se agregó (R)-1-[(S)-2-(Di-terc.-Butilfosfino)ferrocenil]-etil-di-2-metilfenilfosfina (0.041 mmol, 24mg) y trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (0.038 mmol, 18 mg) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a una autoclave de 100 ml previamente llenado con argón y N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida (0.38 mmol, 91 mg). La autoclave se cerró muy bien y sometió a hidrógeno bajo 50bar a 50°C durante 22 horas. La autoclave se abrió y la mezcla de reacción se filtró a través celite y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (diclorometano:Metanol, Metanol 0-10%) para proporcionar N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]formamida como un sólido amorfo anaranjado.

20

25

Rotámero mayor: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 1.95-2.04 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.50-2.66 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,95-5.02 (q, 1H), 5.13 (bs, 1H), 7.43-7.45 (d, 1H), 7.94 (s, 1H).

Rotámero menor: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 1.95-2.04 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.50-2.66 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,51-4,57 (q, 1H), 5.30 (bs, 1H), 7.40-7.43 (d, 1H), 7.96-7.99 (d, 1H).

30

k. Preparación de (1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina

l.

35

A una solución de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]formamida (66 mg, 0.24 mmol) en metanol (2.4 mL) se agregó HCl 36% (0.21 mL, 2.43 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65°C. La mezcla se calentó durante 2h y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se lavó con MTBE (20 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH 5M (ca.1 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite rojo. Este se analizó mediante HPLC quiral (Método Y) la que indicó un ee de 82% a favor del enantiómero deseado.

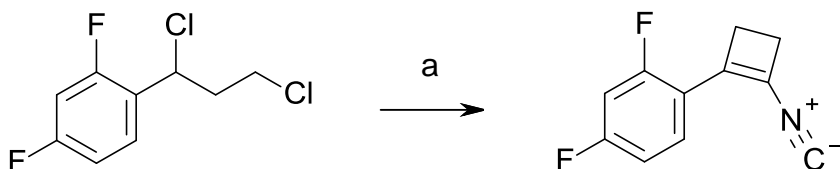
40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.95-1.28 (m, 2 H), 1.63-1.75 (m, 1 H), 2.14-2.28 (m, 1 H),

2.29-2.98 (m, 2 H), 3.89-4,03 (m, 2 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.41-7.43 (m, 1H) ppm.

45

Ejemplo P12: Preparación de 2,4-difluoro-1-(2-isocianociclobuten-1-il)benceno

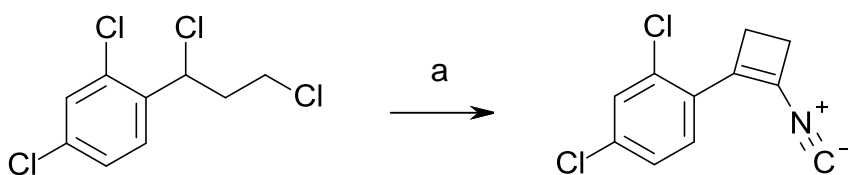


50

A una suspensión de hidruro de sodio (0.056 g, 1.40 mmol) en DMSO (0.88 ml) y éter dietílico (0.32 ml) se agregó una solución de 1-(1,3-dicloropropil)-2,4-difluoro-benceno (100 mg, 0.40 mmol) e isocianuro de toluenosulfonilmetilo (0.097 g, 0.48 mmol) en DMSO (0.32 ml) y éter dietílico (0.12 ml) a temperatura ambiente durante 1 min. La mezcla se agitó durante 5h a temperatura ambiente y se agregó agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con pentano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó cuidadosamente al vacío leve. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.64-2.74 (m, 2 H); 2.79-2.90 (m, 2 H); 6.73-7.00 (m, 2 H); 7.59-7.63 (m, 1 H) ppm

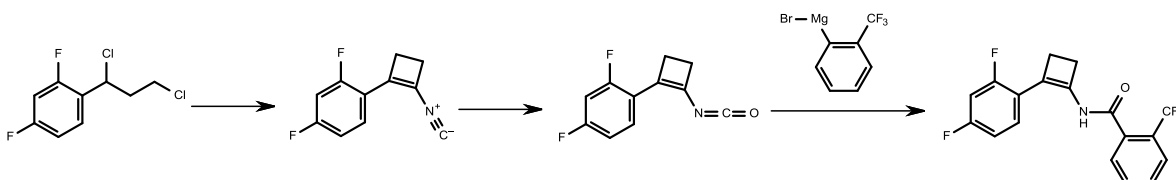
55

Ejemplo P13: Preparación de 2,4-difluoro-1-(2-isocianociclobuten-1-il)benceno



- 5 A una suspensión de hidruro de sodio (108 mg, 2.71 mmol) en DMSO (2 ml) se agregó por goteo a temperatura ambiente una solución de 1-(isocianometilsulfonil)-4-metil-benceno (187 mg, 0.93 mmol) y 2,4-dicloro-1-(1,3-dicloropropil)benceno (200 mg, 0.78 mmol) en DMSO (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla de reacción y esta se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Ciclohexano:AcOEt, AcOEt 0-50%) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido marrón. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.70-2.78 (m, 2 H); 2.80-2.87 (m, 2 H); 7.15-7.23 (m, 1 H); 7.29-7.32 (m, 1 H); 7.60- 7.65 (m, 1 H).

Ejemplo P14: Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida



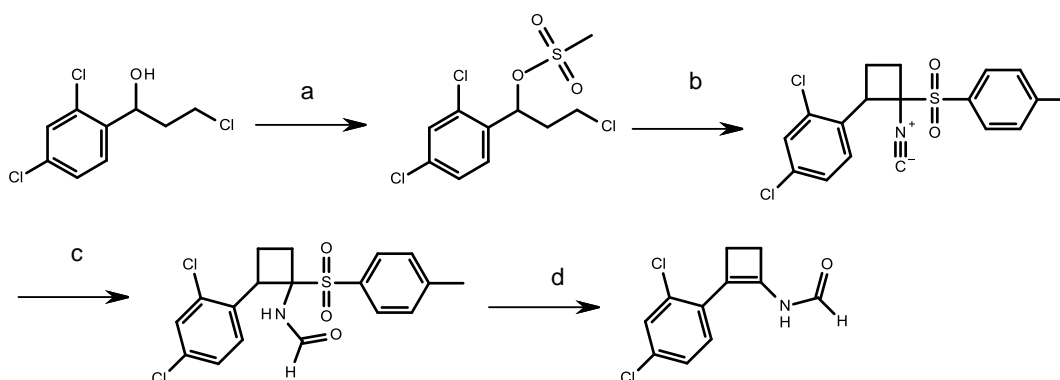
- 15 A una suspensión de hidróxido de sodio (0.42g, 10.5 mmol) en DMSO (5 ml) se agregó una solución de isocianuro de toluenosulfonilmetilo (0.46 g, 2.32 mmol) y 1-(1,3-dicloropropil)-2,4-difluoro-benceno (500 mg, 2.11 mmol) en DMSO (3.4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5h. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla de reacción y esta se extrajo con hexano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La solución amarilla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 La solución anterior se enfrió a 0°C y se agregó DMSO (0.16 ml, 2.32 mmol), seguido de trifluoroanhídrido acético (0.15 ml, 1.06 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min.

30 Una solución recientemente preparada de bromuro de 2-(trifluorometil)fenil]magnesio (a partir de 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (500 mg, 2.22 mmol) en THF (6.7 ml) y cloruro de (isopropil)magnesio (1.7 ml, 2.22 mmol) a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 5h) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72h. Se agregaron agua (50 ml) y NaHCO₃ solución acuosa (10 ml) a la mezcla de reacción y esta se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Ciclohexano:AcOEt, 0-10% AcOEt) para proporcionar N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida como un sólido incoloro.

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.63-2.69 (m, 2H); 3.21-3.28 (m, 2H); 6.71-6.81 (m, 1H); 6.84-6.92 (m, 1 H); 7.10-7.18 (m, 1H); 7.54-7.70 (m, 3H); 7.73-7.79 (m, 1H); 8.03-8.18 (m, 1H).

Ejemplo P15: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-il]formamida



a. Preparación de 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propil] metanosulfonato

Una solución de 3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propanol (2 g, 8.35 mmol) y trietilamina (1.76 ml, 1.28 g, 12.52 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0 °C y metanosulfonilcloruro (0.714 ml, 1.05g, 9.18 mmol) se agregó por goteo haciendo que se produzca exotermia. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se vertió en ice y agua. La mezcla se extrajo con tBuOMe, y la fase orgánica se lavó con HCl (1M), NaHCO₃ (1M), y salmuera, posteriormente se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar [3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propil] metanosulfonato como un aceite.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.23-2.44 (m, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.62-3.77 (m, 2H); 6.17 (dd, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.50 (d, 1H)

b. Preparación de 2,4-dicloro-1-[2-isociano-2-(p-tolilsulfonil)ciclobutil]benzene

Una mezcla de [3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)propil] metanosulfonato (1.3 g, 4.1 mmol), isocianuro de toluenosulfonilmetilo (820 mg, 4.1 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (760 mg, 2.0 mmol) en diclorometano (aproximadamente 6 ml) se agitó con NaOH (aproximadamente 6 ml; 30% ac.) bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agitó junto con EtOAc y agua, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el producto en bruto como un aceite, que se sometió a cromatografía sobre sílice con EtOAc y ciclohexano para proporcionar puro 2,4-dicloro-1-[2-isociano-2-(p-tolilsulfonil)ciclobutil]benzene como cristales blancos m.p. 130-137.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 4.97 (t, 1H); 7.32-7.48 (m, 5H); 7.88 (d, 2H).

c. Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-(p-tolilsulfonil)ciclobutil]formamida

A una solución de 2,4-dicloro-1-[2-isociano-2-(p-tolilsulfonil)ciclobutil]benzene (100 mg, 0.26 mmol) en THF (0.5 ml) a temperatura ambiente se agregó HCl (2m, 0.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5h. Se agregaron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó adicionalmente con NaHCO₃ acuoso, salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-(p-tolilsulfonil)ciclobutil]formamida. ¹H-NMR indicó que el compuesto existía en solución CDCl₃ como una mezcla de dos (mayor y menor) rotámeros amida.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.25-2.44 (m); 2.45 (2s, Me); 2.60-2.76 (m), 2.95 (m, menor); 3.08 (m, mayor); 3.20 (m, menor); 4.92 (dd, 1H, mayor); 5.04 (dd, 1H, menor); 5.31 (s, 1H, mayor); 5.33 (s, 1H, menor); 7.26-7.77 (m, 5H).

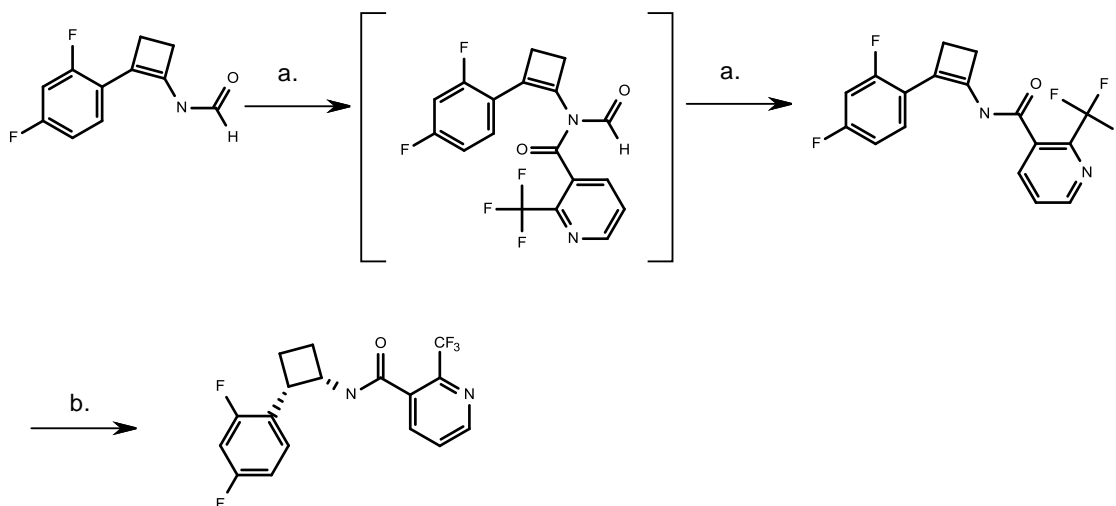
d. Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-yl]formamida

Se disolvió N-[2-(2,4-Diclorofenil)-1-(p-tolilsulfonil)ciclobutil]formamida (46.0 mg, 0.115 mmol) en THF (0.5 ml) y se agregó por goteo terc-butóxido de sodio (2m en THF; 0.35 mmol). La mezcla se tornó marrón y turbia. Después de la adición de TLC (EtOAc 50% en ciclohexano) indicó la reacción completa. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (1M), NaHCO₃ acuoso, salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar N-[2-(2,4-diclorofenil)ciclobuten-1-yl]formamida como un sólido blanco. M.p. 132-137°C. ¹H-NMR indicó que el compuesto existía como solución CDCl₃ como una mezcla de dos (mayor y menor) rotámeros amida.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =2.70 (t, 2H, menor); 2.75 (t, 2H, mayor); 2.79 (t, 2H, mayor); 3.08 (t, 2H,

menor); 7.12-7.38 (m, 3H mayor + menor); 7.57 (br s, 1H, menor); 7.86 (br s, 1H, mayor); 8.22 (s, 1H, menor); 8.40 (d, 1H, mayor).

5 Ejemplo P16: Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida



a. Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida

10 Solución de cloruro de 2-(trifluorometil)piridina-3-carbonilo: a una solución agitada de ácido 2-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (1.7 g, 8.9 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida en diclorometano (10 ml), se agregó por goteo oxalilcloruro (0.83 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se evaporó al vacío y se disolvió nuevamente en diclorometano (10ml).

15 Se agregó por goteo una solución de cloruro de 2-(trifluorometil)piridina-3-carbonilo (5.6 mmol, 2.2 equivalentes) a una suspensión agitada de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]formamida (537 mg) en tolueno (8 ml) a 0°C seguido de la adición de trietil amina (0.79ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos y a 40°C durante 1 hora. Otra porción de solución de cloruro de 2-(trifluorometil)piridina-3-carbonilo (2.6 mmol, 1 equivalente), trietil amina (0.4 ml) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales.

25 El análisis LC/MS reveló la presencia de Intermediario N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-N-formil-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida:

LC-MS (ES+): m/z = 383 (M+H) RT=1.69 (Método G).

30 La mezcla se recogió en acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lavó con NaHCO₃ saturado, NH₄Cl, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El filtrado y concentración mediante evaporación rotatoria proporcionó un aceite marrón. Se disolvió en metanol (6 ml). Se agregó carbonato de potasio (289 mmol) y la mezcla se agitó durante 75 minutos a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. La mezcla se recogió en acetato de etilo y el acetato de etilo solución se lavó con NH₄Cl saturado, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El filtrado y concentración mediante evaporación rotatoria proporcionó un sólido marrón.

35 Se aisló N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexanos:acetato de etilo) como un sólido blanzusco .

40 m.p. 171-178 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400Mhz): δ = 8.82 (d, 1H, J=4.4Hz), 8.07 (bd, 1H, J=12.8Hz), 7.99 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.73-6.81 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H).

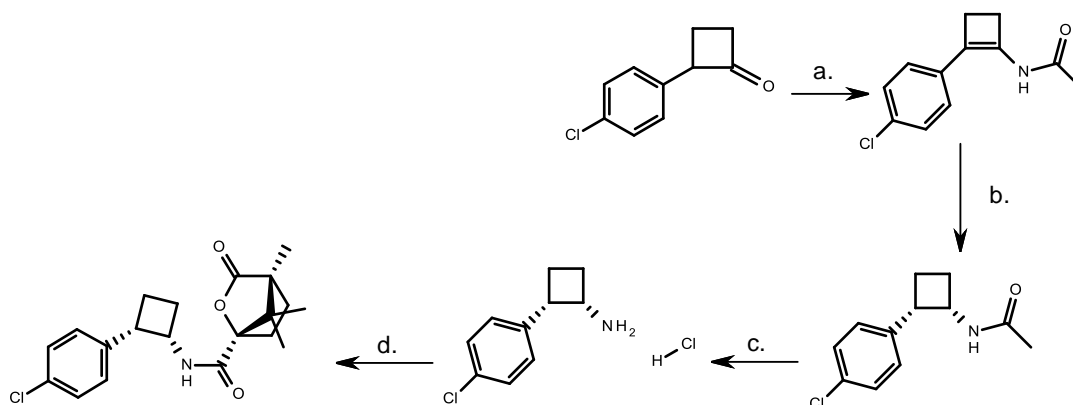
45 b. Preparación de N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida

Se disolvieron trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (3.3 mg) y (*R*)-1-[(*S*)-2-(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etilbis(2-metilfenil)fosfina (4,0 mg) en metanol desgasificado (5 ml) y la solución catalizadora resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo argón. Posteriormente, se transfirieron la solución de catalizadores (1 ml) y metanol desgasificado (4 ml) mediante una jeringa a un reactor de acero inoxidable de 100 ml que contenía N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida (50 mg) dispuesto bajo una atmósfera de argón. El reactor se purgó 3 veces con hidrógeno (10 bar) y finalmente se presurizó a 50 bar. La mezcla de reacción se agitó durante 18h a 50°C. Después de 18h la autoclave se ventiló y el disolvente se evaporó. Se aisló N-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexanos:acetato de etilo) como una goma.

El análisis HPLC quiral (Método C) indicó un ee = 50% a favor del enantiómero deseado con elución a 5.48 min (enantiómero menor con elución a 8.28 min).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 8.7 (d, 1H, J=4.4Hz), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 5.61 (bd, 1H, J=7.3Hz), 4.95-5.04 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 1H).

Ejemplo P17: Preparación de (1*R*,4*S*)-N-[(1*S*,2*S*)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1,7,7-trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[2.2.1]heptano-4-carboxamida



a. Preparación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida

25 b.

Se introdujeron acetamida seca (27.7 mmol, 1.67 g) y monohidrato del ácido tolueno-4-sulfónico (0.0554 mmol, 0.0105 g) en un recipiente de tres cuellos bien seco de 25ml de fondo redondo equipado con un aparato Dean Stark. Se agregó 2-(4-clorofenil)ciclobutanona (5.54 mmol, 1.00 g; preparado como se describe en Ejemplo P3) como una solución en tolueno anhidro (11.1 ml), y la mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de argón y se agitó a reflujo. Después de agitarse a reflujo durante la noche (22 horas) con agua recolectada en la trampa Dean Stark, la conversión del material de partida se había casi completado. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Un sólido permaneció insoluble y se filtró y se eliminó. El filtrado orgánico se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco en bruto. El producto un bruto se purificó mediante recristalización a partir de AcOEt/ciclohexano para proporcionar el producto puro.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.30 (2H, d), 7.11 (2H, d), 3.04 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.21 (1H, br s), 2.11 (3H, s).

40 c. Preparación de N-[(1*S*,2*S*)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]acetamida

d.

Se pesaron (*R*)-1-[(*S*)-2-(Di-*terc*-Butilfosfino)ferrocenil]-etil-di-2-metilfenilfosfina (0.0124 mmol, 0.00730 g) y bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato (0.0113 mmol, 0.00529 g) y se transfirieron a un recipiente en atmósfera inerte. Se introdujo metanol (5 ml) en un recipiente de 25ml de fondo redondo y desgasificado la insuflación del recipiente varias veces con ciclos de vacío/argón. Se agregaron tanto el catalizador y el ligando, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón hasta que todo se disolvió (15-20 minutos). En un autoclave de 100ml con tratamiento inerte previo con argón se introdujo N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida (2.26 mmol, 0.500 g). La solución de catalizador/ligando se introdujo en la autoclave. La autoclave se cerró muy bien y se sometió a presión de hidrógeno (50 bar) a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través celite y una pequeña

capa de sílice y se concentró para proporcionar un aceite ámbar pegajoso que cristalizó con el tiempo. Esto fue el producto deseado, cuyo ee se determinó con HPLC quiral (Método V), ee = 86% a favor del enantiómero deseado con elución a 4,20 min (enantiómero menor con elución a 3.72 min).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.35 (2 H, d), 7.16 (2 H, d), 5.04 (1 H, br. s.), 4.79 (1 H, quin), 3.86 (1 H, m), 2.50 (1 H, m), 2.32 - 2.14 (2 H, m), 2.00 (1 H, m), 1.75 (3 H, s)

c. Preparación de hidrocloreto de (1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutanamina

10

Se introdujo N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]acetamida (0.867 mmol, 0.194 g, ee = 66%) en un recipiente de 25ml de fondo redondo y se disolvió en metanol (5 ml). Se agregó por goteo ácido clorhídrico 36% (43.4 mmol, 5.16 g, 4,34 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche (16 horas). Se evaporaron metanol y ácido clorhídrico para proporcionar un sólido oscuro. Se agregó un poco de tolueno y se evaporó para destilar el agua restante. El sólido se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó en una bomba de alto vacío para proporcionar un polvo gris. Este sólido se analizó mediante HPLC quiral (Método W) que indicó un ee = 64% a favor del enantiómero deseado con elución a 4,00 min (enantiómero menor con elución a 4,56 min).

15

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8.04 (3H, br s) 7.45 – 7.24 (4H, m), 3.92 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.23 (1H, m), 1.96 (1H, m).

d. Preparación de (1R,4S)-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1,7,7-trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[2.2.1]heptano-4-carboxamida

25

Se introdujo (1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutanhidrocloreto de amina (1.83 mmol, 0.400 g, ee = 64%) en un recipiente de 25ml de fondo redondo y se disolvió en diclorometano (15 ml).

30

Se agregaron agua (5 ml) y bicarbonato de sodio (5.50 mmol, 0.462 g, 0.312 ml), posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo cloruro del ácido (1S)-(-)-camfánico (2.02 mmol, 0.437 g) como una solución en diclorometano (5ml).

35

El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La fase orgánica se separó a partir de la acuosa, se secó con anhídrido sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó sobre cromatografía de gel de sílice. El diastereoisómero mayor se aisló puro y se cristalizó a partir de AcOEt/ciclohexano.

M.P: 148-149°C

40

La estereoquímica de este compuesto se confirmó mediante cristalografía de rayos X bajo las condiciones que se establecen a continuación y en la tabla 57. Las longitudes de enlaces y ángulos para el Ejemplo P17 se establecen en la tabla 58 y la estructura cristalina de rayos X se muestra en las Figuras 1 y 2.

Calidad de recolección de datos de muestra

45

El Ejemplo P17 se cristalizó a partir de acetato de etilo/ciclohexano. La muestra consistía de prismas rómbicos secos incoloros de hasta varios mm en longitud. Un bloque de aprox. 0.3x0.3x0.3 mm³ se desprendió de uno más grande y se colocó en aceite NVH para la recolección de los datos. Los datos de difracción se recogieron a 100K a una resolución de 0.9 Å. La calidad de los datos de rayos x fue excelente, con un valor Rmerge de 1.8 % (ver anexo A). La solución de estructura y refinamiento fueron sencillos lo que resulta en un modelo en índices de muy buena calidad (R1=3.5 %).

50

Estructura

55

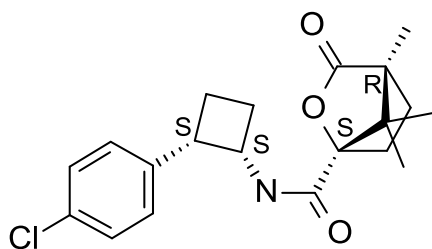
Los cristales del Ejemplo P17 pertenecen aun grupo espacial P212121 no centrosimétrico con una molécula por unidad asimétrica (Fig.1, véase Fig. 2 para el esquema de numeración). Los cristales eran enantiopuros como se esperaba. Todos los átomos eran cristalográficamente bien definidos, sin signos de desorden o movimiento anisotrópico. Por razones técnicas, el esquema de numeración que se usó en estas estructuras no corresponde a la nomenclatura sistemática.

60

Estereoquímica

La configuración absoluta del Ejemplo P17 puede determinarse con un alto grado de exactitud (parámetro de Flack 0.00 +/- 0.02). La estructura absoluta del Ejemplo P17 se proporciona a continuación. El nombre

sistemático del compuesto es (1R,4S)-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1,7,7-trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[2.2.1]heptano-4-carboxamida.



5

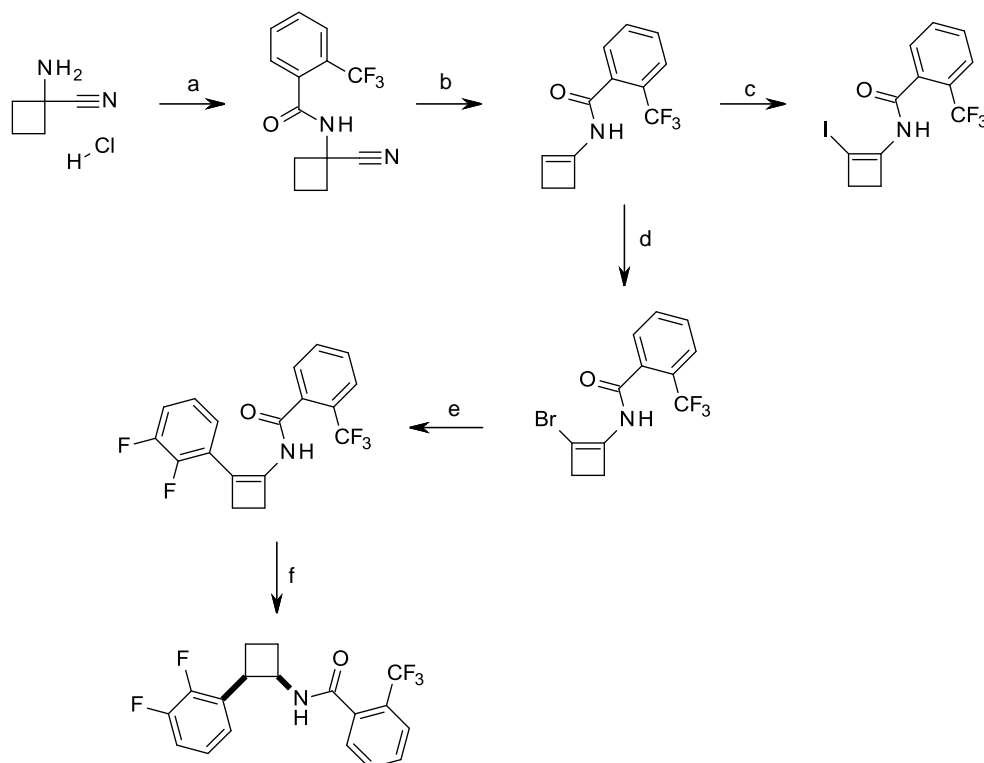
Tabla 57: recolección de datos de rayos X y refinamiento estadístico para el Ejemplo P17

Parámetros de cristal	
Grupo espacial	P212121
Célula unitaria	a= 6.5229(2) Å b= 10.1198(8) Å c= 28.4586(12) Å
Estadística de recolección de datos	
Resolución	0.90 Å
# de Reflexiones singulares	2664
Rmerge	1.8 %
Refinamiento estructural	
R1/wR2	3.5 % / 8.5 %
Goof	0.997
Refinamiento objetivo / corte	F2 / -3.0 □
Observable/relación de parámetro	11.6
Diferencia mín/máx de densidad	-0.23 / +0.21 e-/ Å ³
Cambio máx/ esd	0.0001
Parámetro de Flack	0.00 +/- 0.02
Difusores	C20H24Cl1N1O3

Tabla 58: longitudes de enlace y ángulos para el Ejemplo P17

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo de enlace (°)
Ci(1)	1.742(3)	C(2)	119.5(2)
C(2)	1.379(4)	C(3)	119.6(2)
C(2)	1.375(4)	C(7)	120.9(2)
C(3)	1.384(4)	C(4)	119.0(3)
C(4)	1.385(3)	C(5)	121.6(3)
C(5)	1.398(3)	C(6)	117.9(2)
C(5)	1.494(3)	C(8)	119.3(2)
C(6)	1.381(4)	C(7)	122.8(2)
C(8)	1.570(3)	C(9)	121.0(2)
C(8)	1.550(3)	C(25)	119.6(3)
C(9)	1.443(3)	N(10)	114.53(17)
C(9)	1.530(3)	C(8)	118.7(2)
N(10)	1.337(3)	C(11)	86.82(17)
C(11)	1.228(3)	O(12)	120.16(18)
C(11)	1.510(3)	C(13)	89.93(17)
C(13)	1.469(3)	O(14)	116.96(19)
C(13)	1.548(3)	C(18)	120.51(19)
C(13)	1.522(3)	C(22)	123.1(2)
O(14)	1.373(3)	C(15)	117.75(19)
C(15)	1.201(3)	O(16)	118.99(19)
C(15)	1.517(3)	C(17)	110.39(17)
C(17)	1.560(3)	C(18)	114.37(18)
C(17)	1.555(3)	C(21)	102.03(16)
C(17)	1.509(3)	C(23)	118.14(18)
C(18)	1.528(3)	C(19)	105.69(17)
C(18)	1.527(3)	C(20)	104.69(17)
C(21)	1.552(3)	C(22)	106.31(16)
C(24)	1.545(3)	C(25)	121.8(2)
			106.98(19)
			131.2(2)
			99.02(17)
			102.86(18)
			102.15(18)
			114.7(2)
			119.54(19)
			115.89(19)
			91.66(16)
			112.95(17)
			114.02(19)

C(13)	- C(18)	- C(20)	114.35(19)
C(17)	- C(18)	- C(20)	113.83(18)
C(19)	- C(18)	- C(20)	109.26(19)
C(17)	- C(21)	- C(22)	104.28(18)
C(13)	- C(22)	- C(21)	101.11(18)
C(9)	- C(24)	- C(25)	88.40(18)
C(8)	- C(25)	- C(24)	90.15(17)

Ejemplo P18: N-[(1,2 cis)-2-(2,3-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida (racémico)5 Etapa a. Preparación de N-(1-cianociclobutil)-2-(trifluorometil)benzamida

Se suspendió hidrocloreto de 1-cianociclobutanamina (1 g, 7.54 mmol) en agua (10 ml). Se agregó carbonato de sodio (1.60 g, 15.1 mmol), agitándose seguido de cloruro de 2-(trifluorometil) benzoilo (1.57 g, 7.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se agitó entre acetato de etilo y HCl 2M, posteriormente se lavó con carbonato de sodio 2M y posteriormente con salmuera saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido resultante se trituroó con dietiléter frío para proporcionar N-(1-cianociclobutil)-2-(trifluorometil)benzamida pura. Punto de fusión: 148-154°C.

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.75 (d, J=10Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 6.15 (br s, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 2H) ppm

15 Etapa b. Preparación de N-(ciclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida

Se disolvió N-(1-cianociclobutil)-2-(trifluorometil)benzamida (268 mg, 1 mmol) en THF seco (1 ml) en un recipiente secado bajo argón. Se agregó terc-butóxido de sodio (2M en THF; 0.75 ml, 0.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La reacción se diluyó con TBME y se desactivó con solución de NaHCO₃ 1M, seguido de una solución de salmuera saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el material en bruto (245 mg), que se sometió a cromatografía sobre sílice para obtener N-(ciclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida pura. Punto de fusión: 129-133°C.

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.75 (d, J=10Hz, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 5.6 (s, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H) ppm

25 Etapa c. Preparación de N-(2-yodociclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida

Se disolvió N-(ciclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida (15 mg, 0.0622 mmol) en diclorometano (0.200 ml). Se agregó trietilamina (0.0105 ml, 0.0746 mmol, 7.63 mg). Se agregó bajo agitación N-yodosuccinimida (14,4 mg, 0.0622 mmol). Se disolvió rápidamente. La TLC (50%EtOAc/ciclohexano) después de 10 minutos a temperatura ambiente indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se agitó junto con TBME y NaHCO₃ 1M, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía sobre sílice con un gradiente 0 a EtOAc 50% / ciclohexano proporcionó N-(2-yodociclobuten-1-il)-2-

(trifluorometil)benzamida pura.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2,78 (2H, t); 3.42 (2H, t); 7.20 (br s, NH); 7.61 (3H, m); 7.73 (1H, s).

5 Etapa d. Preparación de N-(2-bromociclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida

10 Se agitó N-(ciclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida (3.86 g, 16 mmol) en diclorometano (aproximadamente 30 ml) a aproximadamente 10 °C. Se agregó Na_2CO_3 (2M ac., ca 20 ml) y se agregó base de Hünigs (2.09 g, 16 mmol, 2.82 ml), seguido de N-bromosuccinimida (2.85 g). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , y se evaporó para proporcionar el producto en bruto, que se sometió a cromatografía sobre sílice (120 g) con un gradiente de 0 a EtOAc 50% en ciclohexano para proporcionar N-(2-bromociclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida. M.p. 112-113-5 °C.

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.78 (t, 2H) ppm

Etapa e. N-[2-(2,3-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida

20 A una solución de N-(2-bromociclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida (50 mg, 150 μmol) en THF (2.25 ml) se agregaron sucesivamente ácido 2,3-difluoro-fenilborónico (300 μmol), una solución de potasio fosfato (65.6 mg) en agua (0.75 ml) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (12 mg; 15 μmol). La mezcla de reacción se insufló con argón y se agitó a 110°C durante 30 minutos en un horno de microondas. El THF se evaporó. La mezcla bruta se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando ciclohexano y AcOEt como eluyentes. El producto deseado se aisló como cristales blancos.

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.12 (br. d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 3.28 (t, 2H), 2.68 (t, 2H).

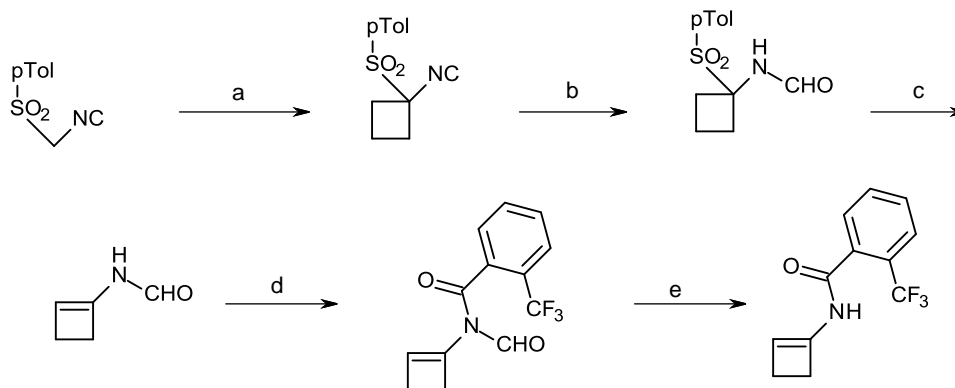
30 Etapa f. N-[(1,2 cis)-2-(2,3-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida (racémico)

35 A una solución de N-[2-(2,3-difluorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida. (33 mg, 0.0915 mmol) en metanol (2 ml) se agregó tetrafluoroborato de (1,1'-bis(di-i-propilfosfino)ferroceno(1,5'-ciclooctadieno)rodio (I) (4 mg, 5.5 μmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se colocó en una autoclave de acero inoxidable y se hidrogenó a 50 bar y temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla bruta se concentró y se purificó cromatografía en columna utilizando ciclohexano y AcOEt como eluyentes. El producto deseado se aisló como cristales blancos.

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):7.61 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 5.55 (br. d, 1H), 5.07 (quinteto, 1H), 4,24 (q, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.16 (m, 1H).

Este método se usó para preparar Compuesto N°. 60-247 y 60-248.

45 Ejemplo P19: Preparación de N-(ciclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida



Etapa a. Preparación de 1-isociano-1-(4-metilfenil)sulfonil-ciclobutano

50 Se lavó hidruro de sodio (3.1 g, 57% en aceite, 74 mmol) con hexano bajo argón. Una mezcla de DMSO y

éter dietílico (3:1, 50 ml) se agregó. Esto se agitó bien y una solución de 1,3-dibromopropano (3.1 ml, 6.1 g, 31 mmol) y 1-(isocianometilsulfonyl)-4-metil-benceno (5.0 g, 26 mmol) en una mezcla de DMSO y éter dietílico (3:1, 30 ml) se agregó por goteo, produciendo una exotermia a 43 °C. La adición duró aproximadamente 30 minutos. Después de una hora de agitación se formó un precipitado de NaBr, y la temperatura se fijó a temperatura ambiente. Se agregó agua (60 ml) lentamente, y la mezcla bruta se extrajo con dietiléter, que se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el producto bruto

5
10 M.p. 94-97 °C.

Etapa b. Preparación de N-(1-(4-metilfenil)sulfonylciclobutil)formamida

15 Se agregó ácido clorhídrico (19 ml, 2M, 36 mmol) a una solución de 1-(1-isocianociclobutil)sulfonyl-4-metil-benceno (8.5 g, 36 mmol) en THF (50 ml) a 0-5 °C que se enfrió en un baño de hielo-agua. Después de TLC en EtOAc 50% en hexano indicó que la reacción se había completado, se agregó NaHCO₃ (1M) para hacer a la mezcla levemente básica. La mezcla se extrajo con TBME, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para proporcionar el producto en bruto, que se agitó en éter y se dejó en el refrigerador a aproximadamente 0 a 5 °C. El sólido resultante se filtró para proporcionar N-(1-(4-metilfenil)-sulfonylciclobutil)formamida como cristales beige.

20 M.p. 83-88 °C.

Etapa c. Preparación de N-(ciclobuten-1-il)formamida

25 Una solución de N-[1-(p-tolilsulfonyl)ciclobutil]formamida (500 mg, 1.97 mmol) en THF (3 ml) se enfrió a 0 °C bajo argón. Una solución de sodio butóxido en THF (2.96 ml, 2M, 5.92 mmol, 3 equiv.) se agregó lentamente. Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla se extrajo entre dietiléter y NaHCO₃ (ac.). La fase éter se evaporó para proporcionar N-(ciclobuten-1-il)formamida como un aceite. ¹H-NMR indicó una mezcla de rotámeros.

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.38 (m, 2H).

35 Etapa d. Preparación de N-(ciclobuten-1-il)-N-formil-2-(trifluorometil)benzamida

Una solución de N-(ciclobuten-1-il)formamida (190 mg, 1.956 mmol) en éter y THF, como una solución que se obtuvo como se indica anteriormente, se enfrió a 0 °C. Se agregaron trietilamina (300 mg, 2.935 mmol) y DMAP (23.9 mg, 0.1956 mmol) y se agregó por goteo cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo (449 mg, 2.152 mmol). Hubo una exotermia a 7 °C y un precipitado se formó de la solución. El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó durante 2 horas y se agitó entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para proporcionar N-(ciclobuten-1-il)-N-formil-2-(trifluorometil)benzamida como un producto en bruto

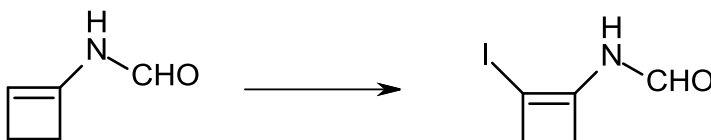
45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.38 (t, 2H)

Etapa e. Preparación de N-(ciclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida

50 Se disolvió N-(ciclobuten-1-il)-N-formil-2-(trifluorometil)benzamida (63 mg, 0.26 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó NaOH (2M, 1.2 equiv.) y se agitó durante 30 min a 0 °C, posteriormente se agitó entre EtOAc y agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para proporcionar N-(ciclobuten-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida en bruto.

55 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.75 (d, J=10Hz, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 5.6 (s, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H) ppm

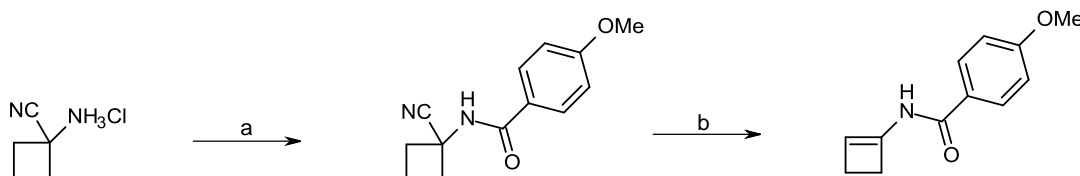
Ejemplo P20: Preparación de N-(2-yodociclobuten-1-il)formamida



Una solución de N-(ciclobuten-1-il)formamida (82 mg, 0.8443 mmol) en éter y THF se preparó como se describe anteriormente en el Ejemplo P3 se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de K₂CO₃ (0.844 ml, 1.689 mmol, 2M, ac.) y se agregó base de Hüning (109 mg, 0.8443 mmol). Se agregó yodo (214 mg, 0.8443 mmol) bajo agitación. Después de ejecutar una examinación TLC con EtOAc 50% / ciclohexano la mezcla se agitó junto con EtOAc y agua, se lavó con Na₂SO₃ (ac.), posteriormente HCl (ac.), NaHCO₃ (ac.) y posteriormente salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para proporcionar producto en bruto, que se sometió a cromatografía sobre sílice con EtOAc / ciclohexano para proporcionar N-(2-yodociclobuten-1-il)formamida

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, mezcla de dos rotámetros) δ 8.43 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.30 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.74 (m, 2H).

Ejemplo P21: Preparación N-(ciclobuten-1-il)-4-metoxi-benzamida



Etapa a. Preparación de N-(1-cianociclobutil)-4-metoxi-benzamida

Se disolvió cloruro de 1-cianociclobutanamina (200 mg, 1.5084 mmol) en THF, la solución se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (305 mg, 3.0168 mmol) y se agitó durante 15min. Se agregó 4-metoxicloruro de benzoilo (257 mg, 1.5084 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 17horas la mezcla es una suspensión. Esta se agitó junto con EtOAc y agua, se lavó con NaHCO₃ (1M, aq) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar 255mg de producto en bruto, que se sometió a cromatografía sobre sílice con EtOAc / ciclohexano para proporcionar N-(1-cianociclobutil)-4-metoxi-benzamida como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.75 (d, J=10Hz, 2H), 6.95 (d, J=10Hz, 2H), 6.38 (br s, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.15 (m, 1H)

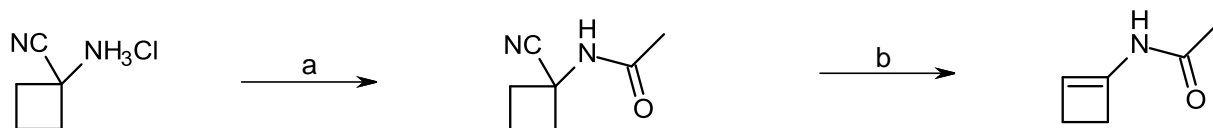
Etapa b. Preparación de N-(ciclobuten-1-il)-4-metoxi-benzamida

Una solución de terc-butóxido de sodio en THF (0.938 ml, 2M, 1.876 mmol) se agregó a una solución de N-(1-cianociclobutil)-4-metoxi-benzamida (144 mg, 0.6253 mmol) en THF (3 ml). Después de 24 horas a temperatura ambiente la mezcla se agitó junto con TBME y NaHCO₃ (1M, ac.), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para proporcionar producto en bruto, que se sometió a cromatografía sobre sílice para proporcionar N-(ciclobuten-1-il)-4-metoxi-benzamida como un sólido blanco.

M.p. 79-85°C

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.75 (d, J=10Hz, 2H), 7.5 (br s, 1H), 6.95 (d, J=10Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.45 (m, 2H).

Ejemplo P22: Preparación N-(ciclobuten-1-il)acetamida



Etapa a. Preparación de N-(1-cianociclobutil)acetamida

Se preparó de conformidad con el Ejemplo P21 etapa a para proporcionar N-(1-cianociclobutil)acetamida como un sólido marrón. Punto de fusión: 70-72°C.

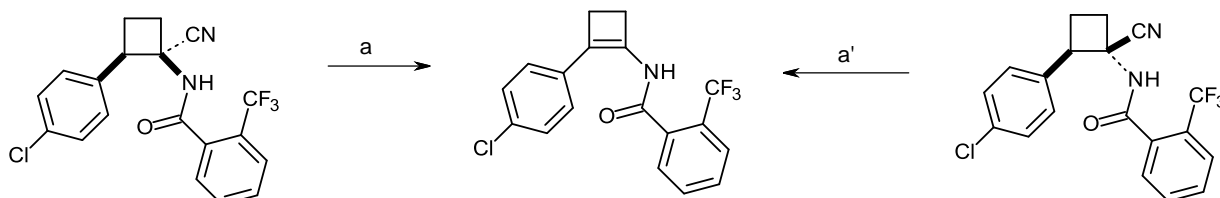
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 5.85 (br s, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)

Etapa b. Preparación de N-(ciclobuten-1-il)acetamida

5 Se preparó de conformidad con el Ejemplo P21 etapa b para proporcionar N-(ciclobuten-1-il)acetamida como un sólido amarillo claro.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 6.98 (br s, 1H), 5.40 (s, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.01 (s 3H)

10 Ejemplo P23: Preparación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida:



Etapa a. Preparación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida

15 Una solución de N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)-1-ciano-ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida racémica (8 mg, 0.021 mmol) en THF se trató con una solución de terc-butóxido de sodio (2M en THF; 0.211 ml, 0.422 mmol) y se calentó hasta 40 °C. Después de 23 horas a 40 °C, la mezcla de reacción se agitó junto con TBME y NaHCO₃ 1M (ac.), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida, las señales NMR son idénticas a las que se describen en el Ejemplo P4.

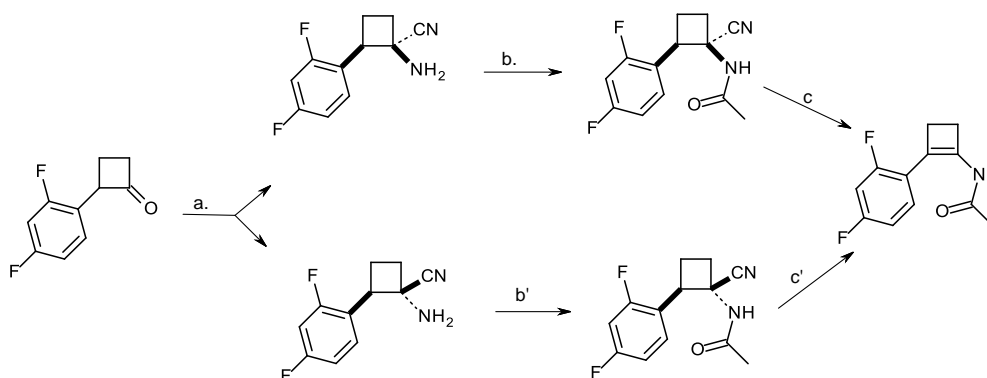
20

Etapa a'. Preparación de N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida

A partir de N-[(1,2 trans)-2-(4-clorofenil)-1-ciano-ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida racémica,

25 N-[2-(4-clorofenil)ciclobuten-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida se preparó de conformidad con el procedimiento que se describió anteriormente para etapa a.

Ejemplo P24: Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida



30

Etapa a. Preparación de (1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico y (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico

35 Una solución de 2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanona (1.2 g, 6.59 mmol) en metanol (20 ml) se trató bajo agitación bajo argón con amonio acetato (762 mg, 9.88 mmol), posteriormente ácido acético (1.19g, 19.76 mmol), posteriormente sodio cianuro (484 mg, 9.88 mmol), lo que generó una exotermia a 28°C. Después de agitarse durante la noche a 60°C, la mezcla se agitó junto con TBME y NaHCO₃ 1M (ac.), salmuera, posteriormente se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó para proporcionar 1.3g de la mezcla de productos brutos como un aceite oscuro, que se sometió a cromatografía sobre sílice con EtOAc/ciclohexano para proporcionar (1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico y (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico como aceites.

40

(1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

1.43 (br s, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 4.12 (t, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.26 (m, 1H)

5 (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.09 (br s, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.73 (t, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

Etapa b. Preparación de N-[(1,2 cis)-1-ciano-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]acetamida racémica

10 Una solución de (1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico (60 mg, 0.288 mmol) en 0.5 ml EtOAc se agitó con K_2CO_3 (79.7 mg, 0.576 mmol) y se agregó anhídrido acético (58.8 mg, 0.576 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se agitó entre MTBE y agua, se secó y se evaporó para proporcionar N-[(1,2 cis)-1-ciano-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]acetamida racémica como un aceite.

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 5.26 (br s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.26 (m, 1H).

Etapa c. Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida

20 Una solución de N-[(1,2 cis)-1-ciano-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]acetamida racémica (42 mg, 0.168 mmol) en THF (1 ml) se trató con una solución de sodio butóxido (2M en THF; 0.282 ml, 0.503 mmol) y la mezcla calentó durante la noche a 60°C. La mezcla se agitó entre MTBE y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó para proporcionar N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida como cristales
25 beige. M.p. 137-140°C; las señales NMR fueron idénticas a aquellas descritas en el Ejemplo P7, etapa d2.

Etapa b'. Preparación de (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico

30 Se preparó a partir de (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico, racémico (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en etapa b. M.p. 170-173°C

35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.03 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.96 (t, 1H), 6.18 (br s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.33 (m, 1H).

Etapa c'. Preparación de N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida

40 Se preparó a partir de (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo racémico, N-[2-(2,4-difluorofenil)ciclobuten-1-il]acetamida de conformidad con el procedimiento descrito en etapa c. Las señales NMR fueron idénticas a aquellas descritas en el Ejemplo P7, etapa d2.

Tabla 59: Compuestos de fórmula (XIIa)

45 La tabla 59 indica el datos seleccionados de punto de fusión, de HPLC-MS y de NMR para compuestos de fórmula (XIIa) (o su sal hidrocioruro) de la presente invención. Se utilizó CDCl_3 como el disolvente para las mediciones NMR, al menos que se indique lo contrario, No se intenta enumerar todos los datos que caracterizan en todos los casos.

50 En la tabla 59 y a lo largo de la memoria descriptiva, las temperaturas se muestran en grados Celsius; "NMR" significa espectro de resonancia magnética nuclear; HPLC es Cromatografía líquida de alta presión; MS significa espectro de masa; "%" es porcentaje en peso, al menos que las concentraciones se indiquen en otras unidades. Se usaron las siguientes abreviaciones a lo largo de la memoria descriptiva:

m.p. =	punto de fusión [°C]	b.p.=	punto de ebullición.
S =	singulete	br =	amplio
d =	doblete	dd =	doblete de dobletes
t =	triplete	q =	cuarteto
m =	multiplete	ppm =	partes por millón

Tabla 60: Compuestos de fórmula (II)

55 La tabla 60 indica el datos seleccionados de punto de fusión, de HPLC-MS y de NMR para compuestos de fórmula (II) de la presente invención. Se utilizó CDCl_3 como el disolvente para las mediciones NMR, Al menos que se indique lo contrario. No se intenta enumerar todos los datos que caracterizan en todos los casos.

Tabla 61: Compuestos de fórmula (I)

5 La tabla 61 indica el punto de fusión seleccionado, la HPLC-MS seleccionada para compuestos de fórmula (I) de la presente invención. No se intenta enumerar todos los datos que caracterizan en todos los casos. RT significa tiempo de retención del Método HPLC-MS y RT' significa tiempo de retención del enantiómero deseado en el Método HPLC quiral.

10 Todos los compuestos de la tabla 61 se obtuvieron mediante la reducción enantioselectiva del intermediario enamida como se describe en los protocolos de ejemplo previos los excepción de los compuestos 100, 101, 102, 155, 156, 175 y 176 que se obtuvieron a través de la resolución de racematos mediante HPLC preparativa quiral.

Tabla 62: Compuestos de fórmula (XXXIII)

15 La tabla 62 indica el datos seleccionados de punto de fusión, de HPLC-MS y de NMR para compuestos de fórmula (XXXIII) de la presente invención. No se intenta enumerar todos los datos que caracterizan en todos los casos.

NMR 59.27

20 δ (in ppm, 400 MHz, CDCl₃): 7.59 (1H, d); 7.35 (2H, m); 7.12 (1H, m); 3.98 (2H, m); 2.39 (2H, m), 2.20 (1H, m); 1.68 (1H, m); 1.42 (2H, br s)

NMR 60.13:

25 δ (in ppm, 400 MHz, CDCl₃): 2.11 (1H, m); 2.30 (2H, m); 2.61 (1H, m); 4.15 (1H, m); 5.02 (1H, m); 5.53 (1H, br d); 4.10 (1H, d); 7.10 (1H, m); 7.17 (2H, m); 7.27 (1H, m); 7.47 (2H, m); 7.61 (1H, d).

NMR 60.234:

30 δ (in ppm, 400 MHz, CDCl₃): 4.51 (1H, dd); 5.18 (1H, dd); 5.50 (1H, ddd); 5.69 (1H, br d); 6.08 (1H, d); 6.90 (1H, d); 7.35 – 7.77 (7H, m).

35

Tabla 59

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
59.1	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutanamina				227-231
59.2	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-isopropoxi-fenil)ciclobutanamina				70-73
59.3	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutanamina				242
59.4	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutanamina				239
59.5	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutanamina				256
59.6	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutanamina				206-208
59.7	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutanamina				217
59.8	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutanamina				209
59.9	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutanamina				239
59.10	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutanamina				240
59.11	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutanamina				260-262
59.12	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutanamina				217
59.13	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(4-isopropoxifenil)ciclobutanamina				259-262
59.14	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutanamina				249-252
59.15	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(4-metilsulfonifenil)ciclobutanamina				251
59.16	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxi-fenil)ciclobutanamina				237-239
59.17	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutanamina	0.38	166	G	262
59.18	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutanamina	0.52	182	B	
59.19	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutanamina	0.53	226	B	
59.20	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-(4-bromofenil)ciclobutanamina	0.52	244	B	
59.21	(1,2 cis)-2-(2-bromo-4-fluoro-fenil)ciclobutanamina	0.54	244	B	
59.22	(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)ciclobutanamina	0.36	166	B	
59.23	(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutanamina	0.84	260	G	
59.24	(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-cloro-fenil)ciclobutanamina	0.97	282	G	
59.25	Hidrocioruro de (1,2 cis)-2-[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]ciclobutanamina	0.53	202	B	
59.26	(1,2 cis)-2-(2,4,6-trifluorofenil)ciclobutanamina				
59.27	(1,2 cis)-2-(2-bromofenil)ciclobutanamina				

Tabla 60

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.1	2,6-difluoro-N-[(1,2 cis)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil]benzamida				110-112
60.2	3-(difluorometil)-1-metil-N-[(1,2 cis)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil]pirazol-4-carboxamida				120-123
60.3	N-[(1,2 cis)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				128-131
60.4	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				138-140

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.5	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				147-149
60.6	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				120-123
60.7	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				124-126
60.8	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				126-128
60.9	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				157-159
60.10	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]pirimidina-2-carboxamida	1.29	288	A	148-149
60.11	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]pirimidina-2-carboxamida				
60.12	N-[(1,2 cis)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				126-129
60.13	N-[(1,2 cis)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				
60.14	N-[(1,2 cis)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida	1.71	354	A	
60.15	N-[(1,2 cis)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.78	386	A	
60.16	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				98-101
60.17	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluoropiridina-3-carboxamida				86-89
60.18	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				115-116
60.19	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-fluoropiridina-2-carboxamida				80-82
60.20	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				138-141
60.21	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				156-158
60.22	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				122-124
60.23	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				109-111
60.24	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluoropiridina-3-carboxamida				96-102
60.25	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				124-128
60.26	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-fluoropiridina-2-carboxamida				119-121
60.27	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				92-94
60.28	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				141-143
60.29	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				82-84
60.30	2,6-difluoro-N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]benzamida				134-135
60.31	N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				143-144
60.32	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				137-138
60.33	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				144-145
60.34	N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				156-157
60.35	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				139-140
60.36	N-[(1,2 cis)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				157-158
60.37	N-[(1,2 cis)-2-(4-cianofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				170-174
60.38	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				72-77
60.39	N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				111-114
60.40	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				95-98
60.41	3-fluoro-N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				75-80

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.42	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				131-132
60.43	N-[(1,2 cis)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				122-124
60.44	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromofenil)ciclobutil]-3-cloropirazina-2-carboxamida				167-169
60.45	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				166-170
60.46	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				106-108
60.47	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				124-126
60.48	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				146-147
60.49	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				108-110
60.50	N-[(1,2 cis)-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				131-133
60.51	N-[(1,2 cis)-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				95-97
60.52	N-[(1,2 cis)-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				137-139
60.53	N-[(1,2 cis)-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				112-114
60.54	N-[(1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				110-112
60.55	N-[(1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				109-111
60.56	N-[(1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				151-153
60.57	N-[(1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				152-154
60.58	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]benzamida	1.74	354	A	
60.59	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metilbenzamida	1.74	334	A	
60.60	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2,4,6-trifluorobenzamida	1.73	374	A	
60.61	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metilfuran-3-carboxamida	1.66	324	A	
60.62	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluorobenzamida	1.76	338	A	
60.63	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-6-fluorobenzamida	1.74	372	A	
60.64	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-metilpiridina-2-carboxamida	1.79	335	A	
60.65	2-ciano-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]benzamida	1.58	345	A	
60.66	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	1.74	352	A	
60.67	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-metilpirazina-2-carboxamida	1.62	336	A	
60.68	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-yodobenzamida	1.79	446	A	
60.69	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	1.89	404	A	
60.70	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida	1.81	406	A	
60.71	2-bromo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]benzamida	1.75	397	A	
60.72	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metilpiridina-3-carboxamida	1.17	335	A	

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.73	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometilsulfanil)benzamida	1.92	420	A	
60.74	5-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]pirimidina-4-carboxamida	1.58	356	A	
60.75	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilbenzamida	1.63	300	A	
60.76	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2,4,6-trifluorobenzamida	1.62	340	A	
60.77	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilfuran-3-carboxamida	1.55	290	A	
60.78	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluorobenzamida	1.64	304	A	
60.79	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-6-fluorobenzamida	1.63	338	A	
60.80	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilpiridina-2-carboxamida	1.65	301	A	
60.81	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-cianobenzamida	1.45	310	A	
60.82	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	1.56	334	A	
60.83	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	1.63	318	A	
60.84	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilpirazina-2-carboxamida	1.49	301	A	
60.85	2,6-dicloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]benzamida	1.69	354	A	
60.86	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-yodobenzamida	1.68	411	A	
60.87	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	1.78	370	A	
60.88	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida	1.71	372	A	
60.89	2-bromo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]benzamida	1.64	364	A	
60.90	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilpiridina-3-carboxamida	1.03	301	A	
60.91	N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometilsulfanil)benzamida	1.83	386	A	
60.92	5-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]pirimidina-4-carboxamida	1.45	322	A	
60.93	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.66	355	A	
60.94	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]benzamida	1.62	320	A	
60.95	N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				129-130
60.96	N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				124-125
60.97	N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.06	355	B	
60.98	N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				110-111
60.99	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				131-132
60.100	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				107-108
60.101	N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				97-99
60.102	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3-clorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.01	321	B	
60.103	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				109.2-118.1
60.104	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				133.9-138
60.105	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				144,3-149.1
60.106	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclobutil]-3-cloropirazina-2-carboxamida				125.6-132.9
60.107	N-[(1,2 cis)-2-(2-bromo-4-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				96.5-105.6

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.108	N-[(1,2 cis)-2-(2-bromo-4-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				140.2-148.3
60.109	N-[(1,2 cis)-2-(2-bromo-4-fluorofenil)ciclobutil]-3-cloropirazina-2-carboxamida	0.98	384	B	
60.110	N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				123-124
60.111	N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				177-178
60.112	N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.11	389	B	
60.113	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				121-121
60.114	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				75-75
60.115	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				129-129
60.116	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				115-115
60.117	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-2-cloropiridina-3-carboxamida				140-140
60.118	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-3-cloropirazina-2-carboxamida				105-105
60.119	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				103-103
60.120	N-[(1,2 cis)-2-(3-bromofenil)ciclobutil]-3-cloropiridina-2-carboxamida	1.02	365	B	
60.121	N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				153-154
60.122	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				130-131
60.123	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida	1.03	356	B	
60.124	N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				150-151
60.125	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				110-111
60.126	N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.06	354	B	
60.127	N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.05	355	B	
60.128	N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				167-167
60.129	N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				133-133
60.130	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				148-148
60.131	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				133-133
60.132	N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				164-164
60.133	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2-clorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				82-82
60.134	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				125-127
60.135	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]piridina-3-carboxamida				109-111
60.136	N-[(1,2 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-2-metilpiridina-3-carboxamida				135-138
60.137	N-[(1,2 cis)-2-(2-bromofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				170-170
60.138	N-[(1,2 cis)-2-(2-bromofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				169-169
60.139	N-[(1,2 cis)-2-(2-bromofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				172-172
60.140	N-[(1,2 cis)-2-(2-bromofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				171-171

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.141	N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				167-169
60.142	N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				124-126
60.143	N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				107-108
60.144	N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				104-105
60.145	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				102-104
60.146	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				117-118
60.147	N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				138-140
60.148	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.07	355	B	
60.149	N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				122-122
60.150	N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				139-139
60.151	N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				191-191
60.152	N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				177-177
60.153	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				187-187
60.154	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				173-173
60.155	N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				137-137
60.156	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				116-116
60.157	N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				172-174
60.158	N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				156-157
60.159	N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.14	389	B	
60.160	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				136-137
60.161	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				141-142
60.162	N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				120-121
60.163	N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				120-121
60.164	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				129-130
60.165	N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-iloifenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				124-125
60.166	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-iloifenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				121-122
60.167	2,6-difluoro-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-iloifenil)ciclobutil]benzamida				119-120
60.168	N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				174-174
60.169	N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				169-169
60.170	N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				197-197
60.171	N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				178-178
60.172	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				169-169
60.173	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				173-173
60.174	2,6-difluoro-N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]benzamida				177-177

Registro	Nombre	RT (mín)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.175	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-metilsulfonilfenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				152-152
60.176	N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				102-102
60.177	N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				117-117
60.178	N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				109-110
60.179	N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-ilo-xifenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				152-153
60.180	N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				149-150
60.181	N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-ilo-xifenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				105-106
60.182	N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				82-83
60.183	N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-ilo-xifenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				128-129
60.184	N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				113-114
60.185	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				150-151
60.186	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-ilo-xifenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				108-109
60.187	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				109-110
60.188	N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				162-163
60.189	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-ilo-xifenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				101-102
60.190	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				117-118
60.191	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				146-150
60.192	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				130-133
60.193	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clorofenil)ciclobutil]-3-cloropirazina-2-carboxamida	1.67	400	G	
60.194	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.86	433	G	
60.195	N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.88	432	G	
60.196	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				120-121
60.197	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				162-164
60.198	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				177-179
60.199	N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				161-161
60.200	N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				138-138
60.201	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				143-143
60.202	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				125-125

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.203	2,6-difluoro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]benzamida				113-113
60.204	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				133-133
60.205	2-(trifluorometil)-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]ciclobutil]benzamida	1.11	454	B	
60.206	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				147-148
60.207	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				135-136
60.208	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				130-132
60.209	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				132-135
60.210	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida				165-167
60.211	2-(trifluorometil)-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]ciclobutil]piridina-3-carboxamida				191-192
60.212	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]ciclobutil]piridina-3-carboxamida				146-147
60.213	3-(trifluorometil)-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]ciclobutil]piridina-2-carboxamida				132-133
60.214	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				98-99.5
60.215	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-propan-2-iloxifenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				124-125
60.216	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-propan-2-iloxifenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				113-115
60.217	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-propan-2-iloxifenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				170-172
60.218	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-propan-2-iloxifenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				156-158
60.219	N-[(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				136-138
60.220	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-propan-2-iloxifenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida	1.17	413	B	
60.221	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-dicloro-6-propan-2-iloxifenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida				122-123
60.222	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-4-carboxamida				135-136
60.223	3-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutil]piridina-4-carboxamida				125-126
60.224	4-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				157-158
60.225	N-[(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				123-124
60.226	2-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida				155-156
60.227	N-[(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				124-125

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	MP (°C)
60.228	N-[(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				133-134
60.229	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-4-(trifluorometil)piridazina-3-carboxamida				123-126
60.230	N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridazina-4-carboxamida				152-155
60.231	N-[(1,2 cis)-2-(2-fluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridazina-4-carboxamida				133-136
60.232	4-cloro-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				101-103
60.233	N-[(2,3 cis)-2-feniloxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida				158-167
60.234	N-[(2,3 cis)-2-(4-clorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida				
60.235	N-[(2,3 cis)-2-(4-fluorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida	0.88	340	A	
60.236	2-(trifluorometil)-N-[(2,3 cis)-2-(2,4,6-trifluorofenil)oxetan-3-il]benzamida	0.89	376	A	
60.237	N-[(2,3 cis)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida				115-120
60.238	2-(trifluorometil)-N-[(2,3 cis)-2-[4-(trifluorometil)fenil]oxetan-3-il]benzamida				123-125
60.239	N-[(2,3 cis)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida				99-108
60.240	N-[(2,3 cis)-2-(2,4-difluorofenil)oxetan-3-il]-2,6-difluorobenzamida				125-130
60.241	2,6-difluoro-N-[(2,3 cis)-2-(2,4,6-trifluorofenil)oxetan-3-il]benzamida				130-136
60.242	2,6-difluoro-N-[(2,3 cis)-2-(4-fluorofenil)oxetan-3-il]benzamida				95-101
60.243	N-[(2,3 cis)-2-(4-fluorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				107-127
60.244	N-[(2,3 cis)-2-(2,4-difluorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida				129-132
60.245	N-[(2,3 cis)-2-(2,4-difluorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				131-134
60.246	2-(trifluorometil)-N-[(2,3 cis)-2-(2,4,6-trifluorofenil)oxetan-3-il]piridina-3-carboxamida				143-146
60.247	N-[(1,2 cis)-2-(2,3-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.01	356		
60.248	N-[(1,2 cis)-2-(3,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.03	356		

Tabla 61

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.1	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				4.81	C	122-124
61.2	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida						91-93
61.3	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida	1.03	356	B	6.46	D	

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.4	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.11	389	B	7.27	K	
61.5	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida						85-87
61.6	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]benzamida						115-117
61.7	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metilpiridina-3-carboxamida	0.86	335	B			
61.8	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]benzamida	1.11	398	B			
61.9	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-yodobenzamida						119-121
61.10	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				5.48	C	108-110
61.11	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metoxipiridina-2-carboxamida	1.32	317.06	R			
61.12	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-carboxamida	1.89	317.07	R			
61.13	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metoxibenzamida	1.67	316.07	R			
61.14	3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.77	369.92	R			
61.15	3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.54	364.94	R			132-134
61.16	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometilsulfanil)benzamida	1.80	386.02	R			
61.17	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilbenzamida	1.60	300.06	R			
61.18	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-ciclopropiltiazol-5-carboxamida	1.62	334.02	R			
61.19	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilfuran-3-carboxamida	1.52	290.05	R			
61.20	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluorobenzamida	1.62	304.04	R			
61.21	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]benzamida	1.61	363.96	R			127-132
61.22	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-6-fluorobenzamida	1.61	338.02	R			
61.23	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metilpiridina-3-carboxamida	1.02	301.06	R			
61.24	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	1.54	334.07	R			
61.25	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	1.61	318.05	R			
61.26	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilpirazina-2-carboxamida	1.47	302.06	R			123-128
61.27	2,6-dicloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]benzamida	1.67	353.98	R			
61.28	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1H-pirrol-2-carboxamida	1.39	275.07	R			

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.29	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida	1.33	291.02	R			
61.30	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida	1.40	307.04	R			
61.31	6-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1-oxidopiridin-1-ium-2-carboxamida	1.49	337.02	R			
61.32	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-yodobenzamida	1.66	411.94	R			
61.33	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1-metilpirrol-2-carboxamida	1.54	289.06	R			
61.34	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-carboxamida	1.41	340.07	R			
61.35	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metiltiazol-5-carboxamida	1.44	308.03	R			
61.36	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]tifenol-2-carboxamida	1.75	325.96	R			
61.37	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]tiazol-4-carboxamida	1.44	293.99	R			
61.38	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	1.76	370.03	R			
61.39	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metoxitifenol-3-carboxamida	1.64	322.02	R			
61.40	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-5-metil-1,2-oxazol-4-carboxamida	1.66	291.02	R			
61.41	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida	1.69	372.04	R			114-125
61.42	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,4-oxathione-5-carboxamida	1.60	378	R			
61.43	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-6-metil-2,3-dihidro-1,4-oxathione-5-carboxamida	1.56	324.04	R			
61.44	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]tifenol-3-carboxamida	1.68	369.94	R			
61.45	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1,3-tiazol-4-carboxamida	1.43	293	R			
61.46	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.52	321.01	R			
61.47	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]pirimidina-2-carboxamida	1.27	288.05	R			
61.48	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-cianobenzamida	1.43	311.06	R			
61.49	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilpiridina-2-carboxamida	1.63	301.06	R			
61.50	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida	1.61	375.01	R			

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.51	5-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.71	325.97	R			
61.52	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]tiofeno-3-carboxamida	1.68	325.96	R			
61.53	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-yodotiofeno-3-carboxamida	1.67	417.88	R			130-132
61.54	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxamida	1.68	360	R			
61.55	5-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-1,3-tiazol-4-carboxamida	1.60	370.92	R			
61.56	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-metoxipiridina-2-carboxamida	1.43	351.01	R			
61.57	5-ciclopropil-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-1,2-oxazol-4-carboxamida	1.42	351.04	R			
61.58	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metoxibenzamida	1.76	350.03	R			
61.59	3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.87	403.89	R			
61.60	3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.66	398.9	R			
61.61	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometilsulfanil)benzamida	1.89	419.96	R			
61.62	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metilbenzamida	1.71	334.03	R			
61.63	4-ciclopropil-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]triazol-5-carboxamida	1.74	368.02	R			
61.64	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metilfuran-3-carboxamida	1.63	324.01	R			120-120
61.65	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluorobenzamida	1.73	338.02	R			
61.66	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-6-fluorobenzamida	1.71	371.98	R			84-85
61.67	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.61	325.96	R			
61.68	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	1.64	368.03	R			
61.69	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	1.72	352.02	R			
61.70	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-metilpirazina-2-carboxamida	1.60	336.03	R			
61.71	2,6-dicloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]benzamida	1.76	387.94	R			

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.72	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-1H-pirrol-2-carboxamida	1.50	309.01	R			
61.73	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida	1.47	325.03	R			
61.74	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida	1.52	340.99	R			98-99
61.75	6-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-1-oxidopiridin-1-ium-2-carboxamida	1.63	370.99	R			
61.76	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-1-metilpirrol-2-carboxamida	1.65	323.03	R			
61.77	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-carboxamida	1.54	374.02	R			
61.78	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-4-metilthiazol-5-carboxamida	1.57	341.98	R			
61.79	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.86	359.92	R			
61.80	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]thiazol-4-carboxamida	1.57	327.98	R			
61.81	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	1.86	403.98	R			
61.82	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-4-metoxitiofeno-3-carboxamida	1.73	355.99	R			
61.83	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-5-metil-1,2-oxazol-4-carboxamida	1.52	325.02	R			
61.84	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida	1.78	406.01	R			
61.85	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,4-oxathiene-5-carboxamida	1.70	411.97	R			
61.86	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-6-metil-2,3-dihidro-1,4-oxathiene-5-carboxamida	1.67	358	R			79-84
61.87	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]tiofeno-3-carboxamida	1.79	403.89	R			
61.88	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-1,3-tiazol-4-carboxamida	1.55	326.97	R			
61.89	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]benzamida	1.71	353.98	R			
61.90	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]pirimidina-2-carboxamida	1.39	322	R			
61.91	2-ciano-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]benzamida	1.55	345.01	R			
61.92	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-metilpiridina-2-carboxamida	1.76	335.02	R			

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.93	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida	1.72	408.97	R			
61.94	5-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.81	359.97	R			
61.95	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]tiofeno-3-carboxamida	1.79	359.93	R			
61.96	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-yodotiofeno-3-carboxamida	1.77	451.84	R			
61.97	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxamida	1.78	393.94	R			
61.98	5-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-1,3-tiazol-4-carboxamida	1.73	404.88	R			
61.99	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				6.29	J	128-129
61.100	N-[(1S,2S)-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida				5.46	I	74-75
61.101	N-[(1S,2S)-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				4.66	H	
61.102	N-[(1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				5.45	L	120-121
61.103	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida				3.00	M	102-104
61.104	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				2.89	N	89-91
61.105	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metilfuran-3-carboxamida						65-67
61.106	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-4-metilfuran-3-carboxamida						93-94
61.107	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2,4-dimetilfuran-3-carboxamida						94-96
61.108	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-metilpiridina-2-carboxamida	1.58	303.02	A			
61.109	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-metilbenzamida	1.55	302.02	A			
61.110	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]pirimidina-2-carboxamida	1.23	289.98	A			
61.111	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida						128-130
61.112	5-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]pirimidina-4-carboxamida	1.38	323.99	A			
61.113	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]benzamida	1.55	321.99	A			

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.114	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-4-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	1.43	357.15	A			
61.115	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.43	293.95	A			
61.116	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]benzamida	1.57	365.94	A			
61.117	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-6-fluorobenzamida	1.55	339.99	A			
61.118	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	1.57	320.03	A			
61.119	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-metilpirazina-2-carboxamida	1.41	304.02	A			
61.120	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridazina-3-carboxamida	1.28	290	A			
61.121	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-fluorobenzamida	1.57	306	A			
61.122	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida	1.46	358.01	A			
61.123	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida	1.29	293.03	A			
61.124	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-fluoropiridina-2-carboxamida	1.43	307.08	A			
61.125	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-yodobenzamida	1.60	413.94	A			
61.126	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-1-metilpirrol-2-carboxamida	1.49	291.02	A			
61.127	3-(difluorometil)-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-1-metilpirazol-4-carboxamida	1.38	342.05	A			
61.128	2-acetil-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida	1.33	331.05	A			
61.129	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]tiofeno-2-carboxamida	1.69	327.96	A			
61.130	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-5-metil-1,2-oxazol-4-carboxamida	1.62	293.03	A			
61.131	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida	1.64	374	A		100-101	
61.132	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-6-metil-2,3-dihidro-1,4-oxathine-5-carboxamida	1.51	326.02	A			
61.133	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida	1.33	323	A			130-133
61.134	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]tiofeno-3-carboxamida	1.62	371.91	A			

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.135	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2,6-difluorobenzamida	1.49	324.09	A			
61.136	5-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-1,3-tiazol-4-carboxamida	1.55	372.9	A			
61.137	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)tiófeno-3-carboxamida	1.64	362.06	A			
61.138	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-1,3-tiazol-4-carboxamida	1.38	294.97	A			
61.139	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]tiófeno-3-carboxamida	1.62	327.96	A			
61.140	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-metilpiridina-3-carboxamida	0.98	303.22	A			147-149
61.141	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.46	322.99	A			102-103
61.142	2-ciano-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]benzamida	1.38	313.03	A			
61.143	3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]tiófeno-2-carboxamida	1.71	371.9	A			
61.144	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-metilfuran-3-carboxamida	1.47	292.15	A			
61.145	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida	1.34	309.01	A			
61.146	3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	1.49	366.94	A			
61.147	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-yodotiófeno-3-carboxamida	1.62	419.99	A			
61.148	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-4-metilfuran-3-carboxamida	1.55	292.09	A			
61.149	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.01	356	B	6.02	S	83-85
61.150	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida	0.91	324	B	6.43	T	123-124
61.151	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.57	357.2	A			106-108
61.152	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-metilpiridazina-4-carboxamida	0.90	336	B			
61.153	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2,5-dimetilpirazol-3-carboxamida	1.08	372	B			
61.154	N-[(1S,2S)-2-(4-fluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				3.70	H	132-133

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.155	N-[(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				3.87	H	151-152
61.156	N-[(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)pirazina-2-carboxamida				24,23	O	189-190
61.157	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2,3,6-trifluorobenzamida						138-140
61.158	2-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3,6-difluorobenzamida						86-88
61.159	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3,6-difluorobenzamida						109-111
61.160	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida	1.04	325	B			
61.161	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-5-etil-2-metilpirazol-3-carboxamida						107-109
61.162	3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida	1.01	400	B			
61.163	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]piridazina-4-carboxamida	1.43	354	B			128-129
61.164	3-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]piridazina-4-carboxamida	1.29	322	B			152-153
61.165	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	1.77	423	B			148-150
61.166	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida	1.67	389	B			171-172
61.167	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-4-(trifluorometil)piridazina-3-carboxamida	1.65	390	B			143-144
61.168	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-(trifluorometil)piridazina-3-carboxamida	1.53	356	B			174-175
61.169	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.81	423	B			122-123
61.170	N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridazina-4-carboxamida	1.46	356	B			166-167
61.171	4-cloro-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	1.69	389	B			129-130
61.172	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3,6-difluoro-2-(trifluorometil)benzamida						97-98
61.173	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]furan-3-carboxamida	1.10	388	B	10.65	U	

Registro	Nombre	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RT' (min)	Método Quiral	MP (°C)
61.174	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida	1.11	378	B			
61.175	N-[(2S,3S)-2-(2,4-difluorofenil)oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida				2.27	P	78-80
61.176	N-[(2S,3S)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]oxetan-3-il]-2-(trifluorometil)benzamida				2.39	Q	
61.177	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridazina-4-carboxamida	1.59	390	B			195-196
61.178	N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(difluorometil)piridina-3-carboxamida	1.00	371	B			
61.179	2-(difluorometil)-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida	0.89	339	B			
61.180	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]furan-3-carboxamida						109-111
61.181	N-[(1S,2S)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida						91-92
61.182	2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]furan-3-carboxamida						150-152

Tabla 62

Registro	Nombre	RT (min)	[M+h] (medido)	Método	MP (°C)
62.1	N-[(1,2 trans)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.03	356	B	116-120
62.2	3-cloro-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]pirazina-2-carboxamida	0.93	324	B	150-152
62.3	N-[(1,2 trans)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida	0.96	360	B	133-135
62.4	3-bromo-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	0.98	367	B	134-137
62.5	3-cloro-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-2-carboxamida	0.97	323	B	122-123
62.6	2-cloro-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]piridina-3-carboxamida	0.9	323	B	128-130
62.7	N-[(1,2 trans)-2-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]-3-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida	0.99	357	B	82-86
62.8	N-[(1,2 trans)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida	1.8	386	B	
62.9	N-[(1,2 trans)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclobutil]-2,6-difluoro-benzamida	1.74	354	B	
62.10	N-[(1,2 trans)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				128-130
62.11	N-[(1,2 trans)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)ciclobutil]-2,6-difluoro-benzamida				117-119
62.12	N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				147-148
62.13	N-[(1,2 trans)-2-fenilciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				95-98
62.14	N-[(1,2 trans)-2-(4-clorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)benzamida				117-119
62.15	N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diclorofenil)ciclobutil]-2-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida				112-115

Métodos analíticos**Método A**

5 Espectrómetro de masa ACQUITY SQD de Waters (espectrómetro de masa cuadrupolo único)

Método de ionización: Electropulverización

Polaridad: iones positivos

10

Capilar (kV) 3.00, Cono (V) 20.00, Extractor (V) 3.00, Temperatura de fuente (°C) 150, Temperatura de evaporación (°C) 400, Flujo de gas del cono (L/Hr) 60, Flujo de gas de evaporación (L/Hr) 700

Intervalo de masa: 100 a 800 Da

15

Intervalo de longitud de onda DAD (nm): 210 a 400

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente HPLC

20 (Disolvente A: Agua/Metanol 9:1,0.1% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo, 0.1% de ácido fórmico)

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Velocidad de flujo (mL/min)
0	100	0	0.75
2.5	0	100	0.75
2.8	0	100	0.75
3.0	100	0	0.75

Tipos de columna: ACQUITY UPLC HSS T3 de Waters; Longitud de columna: 30 mm; Diámetro interno de columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.8 micrones; Temperatura: 60°C.

Método B

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masa de Waters (espectrómetro de masa cuadrupolo único SQD o ZQ) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: iones positivos o negativos, Capilar: 3.00 kV, Intervalo de cono: 30-60 V, Extractor: 2.00 V, Temperatura de fuente: 150°C, Temperatura de desolvatación: 350°C, Flujo de gas del cono: 0 L/Hr, Flujo de gas de desolvatación: 650 L/Hr, Intervalo de masa: 100 a 900 Da) y un Acquity UPLC de Waters: bomba binaria, compartimiento de columna caliente y detector de arreglo de diodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimiento de columna caliente y detector de arreglo de diodos. Columna: UPLC HSS T3 de Waters, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, Intervalo de longitud de onda DAD (nm): 210 a 500, Gradiente de disolvente: A = agua + 5% de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH: gradiente: 0 min 0% B, 100%A; 1.2-1.5min 100% B; Flujo (ml/min) 0.85

30

35

Método C (quiral)

40 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (µ) 3, longitud de onda (nm): 240 nm, disolvente: heptano isocrático: EtOH 80:20, volumen de inyección 2µl, flujo (ml/min) 1.0

45

Método D (quiral)

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

50 Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (µ) 3, longitud de onda (nm): 277 nm, disolvente: heptano isocrático: EtOH 80:20, volumen de inyección 2µl, flujo (ml/min) 1.0

Método E (quiral)

55

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (µ) 3, longitud de onda (nm): 220 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH 70:30, volumen de inyección 2µl, flujo

(ml/min) 1.0

Método F (quiral)

5 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: EtOH:Et₂NH 70:30, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

10

Método G:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masa de Waters (espectrómetro de masa cuadrupolo único SQD o ZQ) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: iones positivos o negativos, Capilar: 3.00 kV, Intervalo de cono: 30-60 V, Extractor: 2.00 V, Temperatura de fuente: 150°C, Temperatura de desolvatación: 350°C, Flujo de gas del cono: 0 L/Hr, Flujo de gas de desolvatación: 650 L/Hr, Intervalo de masa: 100 a 900 Da) y un Acquity UPLC de Waters: bomba binaria, compartimiento de columna caliente y detector de arreglo de diodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimiento de columna caliente y detector de arreglo de diodos. Columna: UPLC HSS T3 de Waters, 1.8 μm, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, Intervalo de longitud de onda DAD (nm): 210 a 500, Gradiente de disolvente: A = agua + 5% de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH: gradiente: 0 min 0% B, 100%A; 2,7-3.5min 100% B; Flujo (ml/min) 0.85

15

20

Método H (quiral)

25

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: EtOH 80:20, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

30

Método I (quiral)

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

35

Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH 90:10, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

40

Método J (quiral)

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 250 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH 80:20, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

45

Método K (quiral)

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 270 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH 90:10, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

55

Método L (quiral)

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA

Columna: Chiralpak IA, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH 90:10, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

60

Método M (quiral)

- UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
- 5 Columna: Chiralpak ID, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 265 nm, disolvente: TBME isocrático: EtOH 99:01, volumen de inyección 2 μ l, flujo (ml/min) 1.0
- Método N (quiral)**
- 10 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
- Columna: Chiralpak IA, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 270 nm, disolvente: TBME isocrático: EtOH 99.5:0.5, volumen de inyección 2 μ l, flujo (ml/min) 1.0
- 15 **Método O (quiral)**
- UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
- 20 Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH 95:05, volumen de inyección 2 μ l, flujo (ml/min) 1.0
- Método P (quiral)**
- 25 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
- Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: AcOEt 70:30, volumen de inyección 2 μ l, flujo (ml/min) 1.0
- 30 **Método Q (quiral)**
- UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
- 35 Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: AcOEt 80:20, volumen de inyección 2 μ l, flujo (ml/min) 1.0
- 40 **Método R**
- Espectrómetro de masa ZQ2000 de Waters (espectrómetro de masa cuadrupolo único)
- Método de ionización: Electropulverización
- 45 Polaridad: iones positivos
- Capilar (kV) 3,5, Cono (V) 60.00, Extractor (V) 3.00, Temperatura de fuente (°C) 150, Temperatura de desolvatación (°C) 350, Flujo de gas del cono (L/Hr) 50, Flujo de gas de desolvatación (L/Hr) 800
- 50 Intervalo de masa: 140 a 800 Da
- Intervalo de longitud de onda DAD (nm): 210 a 400
- 55 Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente HPLC
- (Disolvente A: Agua/Metanol 9:1.0.1% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo,0.1% de ácido fórmico)
- | Tiempo (minutos) | A (%) | B (%) | Velocidad de flujo (mL/min) |
|------------------|-------|-------|-----------------------------|
| 0 | 100 | 0 | 0.75 |
| 2.5 | 0 | 100 | 0.75 |
| 2.8 | 0 | 100 | 0.75 |
| 3.0 | 100 | 0 | 0.75 |
- Tipos de columna: ACQUITY UPLC HSS T3 de Waters; Longitud de columna: 30 mm; Diámetro interno de columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.8 micrones; Temperatura: 60°C.

Método S (quiral)

5 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 Columna: Chiralpak ID, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 260 nm, disolvente: heptano isocrático: AcOEt 80:20, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

10 **Método T (quiral)**

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 15 Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 270 nm, disolvente: heptano isocrático: EtOH 80:20, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

Método U (quiral)

20 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 265 nm, disolvente: heptano isocrático: AcOEt 90:10, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

25 **Método V (quiral)**

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 30 Columna: Chiralpak ID, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 225 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH 90:10, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

35 **Método W (quiral)**

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 Columna: Chiralpak ID, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 270 nm, disolvente: heptano isocrático: EtOH:Et₂NH 95:5:0.1, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

Método X (quiral)

45 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 Columna: Chiralpak IA, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 230 nm, disolvente: TBME isocrático: EtOH 98:2, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

50 **Método Y (quiral)**

UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 Columna: Chiralpak IA, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 227 nm, disolvente: EtOH isocrático: MeOH 50:50, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

Método Z (quiral)

60 UPLC de Waters - Hclass de Waters: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria y detector de PDA
 Columna: Chiralpak IA, longitud (mm) 100, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (μ) 3, longitud de onda (nm): 265 nm, disolvente: heptano isocrático: iPrOH: Et₂NH 95:5:0.1, volumen de inyección 2μl, flujo (ml/min) 1.0

Método AA (GC quiral)

5 Se llevó a cabo GC quiral en un Thermo Focus GC Ultra, con una columna de sílice fundida de Astec ChiralDEX BDM, Columna capilar: 30m, diámetro: 0.25 mm, 0.25 µm, H₂ flujo 1. ml/min, temperatura del inyector: 220°C, Detector de FID: temperatura del detector: 220°C, método: comenzando a 150 °C, espera 5min 5°C/min hasta 200°C, espera 3 min, tiempo total 18min.

Ejemplos biológicos:

10

Meloidogyne spp. (nematodo del nudo de la raíz)

Nematicida, actividad de contacto, preventiva.

15

Se colocaron filtros de papel (9 cm x 4.5 cm) con un pequeño bolsillo en bolsas de plástico (12 cm x 6 cm). Una semilla de pepino cv. Toshka se colocó en el centro del bolsillo del filtro de papel de todas las bolsas necesarias para la prueba. Las semillas de pepino en las bolsas se trataron con soluciones de prueba a 200ppm mediante pipeteado de la solución directamente sobre la semilla de pepino en el bolsillo del filtro de papel en la bolsa. Antes de la aplicación, la solución de compuestos se preparó al doble de la concentración necesaria y la suspensión de huevos se preparó con una solución de nutrientes FORL con 3000 huevos/ 0.5 ml. Después de aplicar todos los tratamientos, 3000 huevos (en 0.5 ml de solución de nutrientes FORL) se pipetearon dentro de las bolsas. Las bolsas se incubaron en una cámara de humedad durante doce días y se regaron regularmente para mantener una buena humedad del papel de filtro imprescindible para el crecimiento del sistema de raíces del pepino. Después de este período, el papel de filtro que contenía la plántula de pepino germinada se extrajo de la bolsa de plástico para evaluar la cantidad de agallas causadas por *Meloidogyne spp.* por sistema radicular. La fitotoxicidad se midió como una reducción del crecimiento de la plántula de pepino emergida en comparación con el control.

20

25

30

Los siguientes compuestos mostraron una reducción superior al 80% de la excoiación en comparación con el control sin tratar:

35

60.5, 60.6, 60.8, 60.9, 60.10, 60.12, 60.13, 60.14, 60.15, 60.16, 60.18, 60.19, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.31, 60.33, 60.34, 60.35, 60.37, 60.39, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.112, 60.122, 60.123, 60.126, 60.127, 60.128, 60.129, 60.130, 60.131, 60.132, 60.133, 60.134, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.143, 60.144, 60.146, 60.163, 60.165, 60.166, 60.168, 60.171, 60.172, 60.176, 60.177, 60.178, 60.179, 60.180, 60.181, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.187, 60.188, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.214, 60.233, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.240, 60.241, 60.242, 60.243, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.5, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.41, 61.60, 61.64, 61.66, 61.68, 61.69, 61.76, 61.77, 61.95, 61.99

40

Heterodera schachtii (nematodo del quiste de la remolacha azucarera), Nematicida, actividad de contacto

45

La velocidad de aplicación probada de cada compuesto fue de 200 ppm. Todas las soluciones se llevaron a una concentración de 400 ppm, respectivamente, a medida que se diluían posteriormente mediante la adición de una cantidad equivalente de agua que contenía nematodos juveniles. Después de la preparación de las suspensiones, se transfirió 1 ml de cada suspensión y la concentración se transfirió a placas de ensayo de 16 pocillos con un total de tres réplicas por tratamiento. Aproximadamente 500 juveniles de *Heterodera schachtii* se agregaron en 1ml de agua a cada pocillo. Los nematodos en agua sirvieron como controles. Las placas se colocaron en una caja oscura y se almacenaron a temperatura ambiente. La parálisis de nematodos se determinó después de 24 horas de incubación a 25°C en la oscuridad. Los nematodos que no mostraron movimiento alguno se consideraron inmóviles.

50

55

Los siguientes compuestos mostraron una reducción superior al 75% de la inmovilización de nematodos en comparación con el control sin tratar:

60

60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 60.10, 60.11, 60.15, 60.16, 60.18, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.24, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.31, 60.33, 60.34, 60.35, 60.37, 60.39, 60.40, 60.42, 60.43, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.58, 60.59, 60.60, 60.61, 60.62, 60.63, 60.64, 60.65, 60.66, 60.67, 60.68, 60.69, 60.70, 60.71, 60.72, 60.73, 60.74, 60.75, 60.78, 60.79, 60.86, 60.88, 60.89, 60.90, 60.93, 60.94, 60.95, 60.96, 60.97, 60.98, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.111, 60.112, 60.113, 60.114, 60.116, 60.134, 60.135, 60.136, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.142, 60.143, 60.144, 60.146, 60.149, 60.165, 60.166, 60.167, 60.168, 60.169,

60.176, 60.178, 60.179, 60.180, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.186, 60.187, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.199, 60.203, 60.204, 60.219, 60.229, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.241, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.2, 61.3, 61.4, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.11, 61.14, 61.15, 61.21, 61.22, 61.23, 61.24, 61.25, 61.26, 61.36, 61.41, 61.46, 61.47, 61.52, 61.53, 61.54, 61.56, 5 61.58, 61.59, 61.60, 61.62, 61.64, 61.65, 61.66, 61.68, 61.69, 61.70, 61.72, 61.73, 61.74, 61.76, 61.77, 61.79, 61.81, 61.83, 61.84, 61.85, 61.86, 61.87, 61.88, 61.89, 61.90, 61.91, 61.92, 61.93, 61.95, 61.96, 61.97, 61.98, 61.99, 61.100, 61.101, 61.102, 61.103, 61.104, 61.106, 61.108, 61.109, 61.110, 61.113, 61.114, 61.116, 61.117, 61.118, 61.119, 61.121, 61.122, 61.124, 61.125, 61.126, 61.127, 61.129, 61.131, 61.133, 61.136, 61.137, 61.140, 61.141, 61.143, 61.144, 61.146, 61.151, 61.154, 61.155, 61.156, 61.158, 10 61.159, 61.162, 61.167, 61.172, 61.173, 61.174, 61.175, 61.176

Meloidogyne spp. (nematodo del nudo de la raíz)

15 Nematicida, actividad de contacto, preventiva.

Las semillas de pepino cv. Toshka se sembraron directamente en macetas que contenían sustrato arenoso. Seis días después, cada una de las macetas se trató con 5 ml de una suspensión de WP10 del compuesto de prueba. A continuación, se inocularon 3000 huevos de *M. incognita* en las macetas. El ensayo se cosechó catorce días después de la aplicación e inoculación de prueba. Se evaluó la 20 excoriación de las raíces de conformidad con el índice de agallas de Zeck (Zeck W.M. (1971) Ein Bonitierungsschema zur Feldauswertung von Wurzelgallenbefall. Pflanzenschutznachrichten Bayer 24,1: 144-147.). La fitotoxicidad se midió como una reducción del crecimiento de la plántula de pepino emergida en comparación con el control.

25 Los siguientes compuestos mostraron una reducción superior al 80% de la excoriación en comparación con el control sin tratar:

60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.9, 60.10, 60.12, 60.13, 60.14, 60.15, 60.16, 60.18, 60.19, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.24, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.30, 60.31, 60.32, 60.33, 60.34, 60.35, 30 60.37, 60.39, 60.40, 60.41, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.111, 60.112, 60.113, 60.115, 60.116, 60.122, 60.125, 60.126, 60.127, 60.128, 60.129, 60.130, 60.131, 60.132, 60.133, 60.134, 60.135, 60.136, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.142, 60.143, 60.144, 60.146, 60.148, 60.149, 60.151, 60.155, 60.163, 60.165, 60.166, 60.168, 60.171, 60.172, 60.176, 60.177, 60.178, 60.179, 60.180, 35 60.181, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.187, 60.188, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.214, 60.233, 60.234, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.240, 60.241, 60.242, 60.243, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.14, 61.15, 61.16, 61.17, 61.18, 61.20, 61.21, 61.22, 61.23, 61.24, 61.25, 61.26, 61.32, 61.38, 61.41, 61.44, 61.48, 61.49, 61.53, 61.54, 61.55, 61.58, 61.59, 61.60, 61.62, 61.64, 61.65, 61.66, 61.67, 61.68, 61.69, 61.70, 61.73, 61.74, 61.77, 61.79, 61.81, 40 61.84, 61.85, 61.86, 61.87, 61.88, 61.89, 61.90, 61.92, 61.95, 61.96, 61.97, 61.98, 61.99, 61.104, 61.106

Meloidogyne spp. (nematodo del nudo de la raíz)

45 Nematicida, actividad de contacto, preventiva.

Las semillas de tomate cv. Roter Gnom recubiertas se sembraron a 0.5 a 1 cm de profundidad en macetas de 45 ml que contenían suelo de campo. Después las macetas se infestaron con nematodos mediante pipeteado de 2000 huevos de *Meloidogyne spp.* dentro de una suspensión de 2 ml sobre la 50 semilla. A continuación, el hueco de la semilla se completó con tierra. La evaluación de la fitotoxicidad (en %) y de la excoriación de la raíz se llevó a cabo 28 días después de la inoculación. Las raíces se lavaron para quitar los restos de tierra y se evaluó el índice de agallas de conformidad con Zeck, 1971 en una escala de 0 a 7.

55 Velocidad de tratamiento de semillas: 1 mg Al/semilla

Los siguientes compuestos mostraron una reducción superior al 80% de la excoriación en comparación con el control sin tratar:

60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 60.48, 60.49, 60.51, 60.56, 60.107, 60.108, 60.126, 60.129, 60.134, 60.214, 60 60.236, 60.241, 60.245, 61.1, 61.3, 61.5, 61.7, 61.10

Pratylenchus zae (nematodo de lesión del maíz)

Nematicida, actividad de contacto, preventiva.

5 Las semillas de maíz cv. LG4620 recubiertas se sembraron a 1 cm de profundidad en macetas de 45 ml con tierra (7:3 p/p -una mezcla de un 70% de suelo de campo y un 30% de arena de cuarzo). Dos días después de la siembra las macetas se infestaron con 1500 nematodos (todas las etapas) de *Pratylenchus zae* dentro de una suspensión de 2 ml en dos huecos a la izquierda y a la derecha del hueco de la semilla. La evaluación de la fitotoxicidad (en %) y de la cantidad de nematodos dentro del sistema radicular se llevó a cabo 7 días después de la inoculación. La parte superior de la planta se cortó y las raíces se lavaron para quitar los restos de tierra. Los nematodos dentro de las raíces se tiñeron con solución de tinción con fucsina ácida. Se cuantificaron los nematodos dentro de las raíces con un
10 microscopio de disección a 40x.

Velocidad de tratamiento de semillas: 1 mg Al/semilla

15 Los siguientes compuestos mostraron una reducción superior al 80% de la población de nematodos en comparación con el control sin tratar:

60. 9, 60.38, 60.46, 60.49, 60.52, 60.214, 60.236, 61.1, 61.10

20 ***Heterodera schachtii* (nematodo del quiste de la remolacha azucarera)**

Nematicida, actividad de contacto, preventiva.

25 Remolacha azucarera cv. recubierta. Las semillas iniciales se plantaron en macetas de 45 ml que contenían suelo de campo. Siete días después de la siembra las macetas se infestaron con 500 J2 de *Heterodera schachtii* dentro de una suspensión de 2 ml en dos huecos a la derecha y a la izquierda de la plántula. La evaluación de la cantidad de nematodos por g de raíz ocurrió 10 días después de la inoculación. La parte superior de la planta se cortó y las raíces se lavaron para quitar los restos de tierra. Los nematodos dentro de las raíces se tiñeron con solución de tinción con fucsina ácida. Se cuantificaron los nematodos dentro de las raíces con un microscopio de disección a 40x.
30

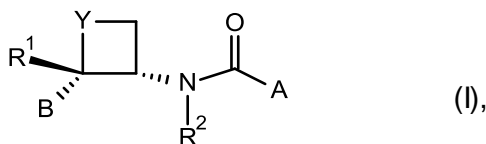
Velocidad de tratamiento de semillas: 0.6 mg Al/semilla

35 Los siguientes compuestos mostraron una reducción superior al 80% de la población de nematodos en comparación con el control sin tratar:

60.6, 60.46, 60.48, 60.49, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.139, 60.244, 61.3, 61.4, 61.10, 61.64, 61.92.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



5 donde

Y representa O o CH₂;

A representa fenilo o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y el heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

10 B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R₅;

R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄, ciano, haloalquilo C₁-C₄ o halógeno;

R₂ representa hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄carbonilo, alqueno-C₂-C₄, alquino-C₂-C₄, cianoalquilo-C₁-C₄ o cicloalquil-C₃-C₆carbonilo, cicloalcoxi-C₃-C₆carbonilo o bencilo;

15 cada R₃ independientemente uno del otro representan halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄ o haloalquil-C₁-C₄tio;

cada R₄ independientemente uno del otro representan halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄ o haloalquil-C₁-C₄tio;

20 cada R₅ independientemente uno del otro representan halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄, alquil-C₁-C₄sulfanilo, haloalquil-C₁-C₄sulfanilo, alquil-C₁-C₄sulfinilo, haloalquil-C₁-C₄sulfinilo, alquil-C₁-C₄sulfonilo, haloalquil-C₁-C₄sulfonilo, haloalqueno-C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R₆;

cada R₆ independientemente uno del otro representan halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄ o C₁-C₄-alquilo-carbonilo;

25 o una sal o N-óxido de estos compuestos.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 donde

Y representa O o CH₂;

30 A representa fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tienilo o furilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno o más R₄;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R₅;

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa hidrógeno;

35 cada R₃ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, haloalquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄ o haloalquil-C₁-C₄tio;

cada R₄ independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C₁-C₄ o haloalquilo-C₁-C₄;

cada R₅ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, haloalquilo-C₁-C₄, haloalcoxi-C₁-C₄, haloalqueno-C₂-C₆; opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R₆;

40 cada R₆ independientemente uno del otro representan halógeno, alquilo-C₁-C₄ o haloalquilo-C₁-C₄.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 donde

Y representa CH₂;

45 A representa fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirazinilo o 4-pirazolilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más R₃ y cada heteroanillo aromático está opcionalmente sustituido por uno a tres o más R₄;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos R₅;

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa hidrógeno;

50 cada R₃ independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo;

cada R₄ independientemente uno del otro representa halógeno, alquilo-C₁-C₂ o haloalquilo-C₁-C₂;

cada R₅ independientemente uno del otro representa halógeno o trifluorometilo.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde

55 Y representa CH₂;

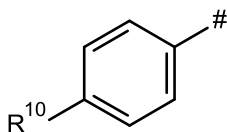
A representa fenilo opcionalmente sustituido por un R₃, 2-pirazinilo, 2-piridilo o 3-piridilo donde el pirazinilo y el piridilo están opcionalmente sustituidos por un R₄;

B representa R₈ o R₉;

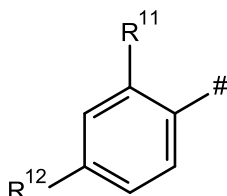
R₁ representa hidrógeno;

60 R₂ representa hidrógeno;

R3 representa halógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo;
 R4 representa cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 R8 representa



5 R9 representa



R10 representa fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
 R11 representa fluoro, cloro o bromo;
 R12 representa fluoro, cloro, bromo o trifluorometilo.

10

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Y representa CH₂;

A representa fenilo opcionalmente sustituido por un R₃, 2-pirazinilo, 2-piridilo o 3-piridilo, donde el pirazinilo y el piridilo están opcionalmente sustituidos por un R₄;

15

B representa R₈ o R₉;

R₁ representa hidrógeno;

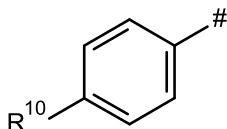
R₂ representa hidrógeno;

R₃ representa trifluorometilo;

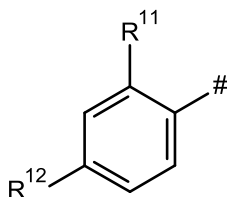
R₄ representa cloro, o trifluorometilo;

20

R₈ representa



R9 representa



R10 representa cloro;

25

R11 representa fluoro o cloro;

R12 representa cloro o trifluorometilo.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos 1 a 12 de fórmula (I)

30

donde A, B, Y, R¹ y R² son como se definen como en la siguiente tabla:

Compuesto	Co	A	B	Y	R ¹	R ²
1		2-trifluorometil-pirid-3-ilo	2,4-diclorofenilo	Y	R ¹	R ²
2		3-trifluorometil-pirazin-2-ilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		
3		3-cloro-pirazin-2-ilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		

4	3-trifluorometil-pirid-2-ilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		
5	3-trifluorometil-pirid-2-ilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		
6	3-trifluorometil-pirid-2-ilo	2-cloro-4-fluoro- fenilo	H ₂		
7	3-cloro-pirid-2-ilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		
8	2-metil-pirid-3-ilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		
9	2-bromofenilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		
10	2-yodofenilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		
11	2-trifluorometil-pirid-3-ilo	2-cloro-4-fluoro- fenilo	H ₂		
12	3-trifluorometil-pirazin-2- ilo	2,4-diclorofenilo	H ₂		

o una sal o N-óxido de este.

5 7. Una composición pesticida, la cual, además de comprender adyuvantes de formulación, comprende una cantidad nematocidamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Una composición de conformidad con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente uno o más agentes insecticidamente, acaricidamente, nematocidamente y/o fungicidamente activos.

10 9. El método de protección de cultivos de plantas útiles contra daños causados por plagas nematodas, que comprende el tratamiento de plantas o el locus de estas con una composición de conformidad con la reivindicación 7 o la reivindicación 8.

10. El método de protección del material de propagación de plantas contra daños causados por plagas nematodas, que comprende el tratamiento de este material con una composición de conformidad con la reivindicación 7 o la reivindicación 8.

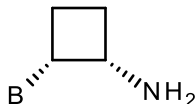
15 11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el control y la prevención de infecciones e infestaciones endo y ectoparasitarias en animales de sangre caliente,

12. Un material de propagación de plantas recubierto, donde el recubrimiento del material de propagación de plantas comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

20 13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) donde Y es CH₂ y R₁ es H, que comprende el tratamiento de aminas de la fórmula (XVI) donde B es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 con un agente acilante de la fórmula (IV) donde A es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y R* es halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

25

14. Un compuesto de fórmula (XVI)



(XVI)

30 donde B es como se define para un compuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1-6; o una sal o N-óxido de este.

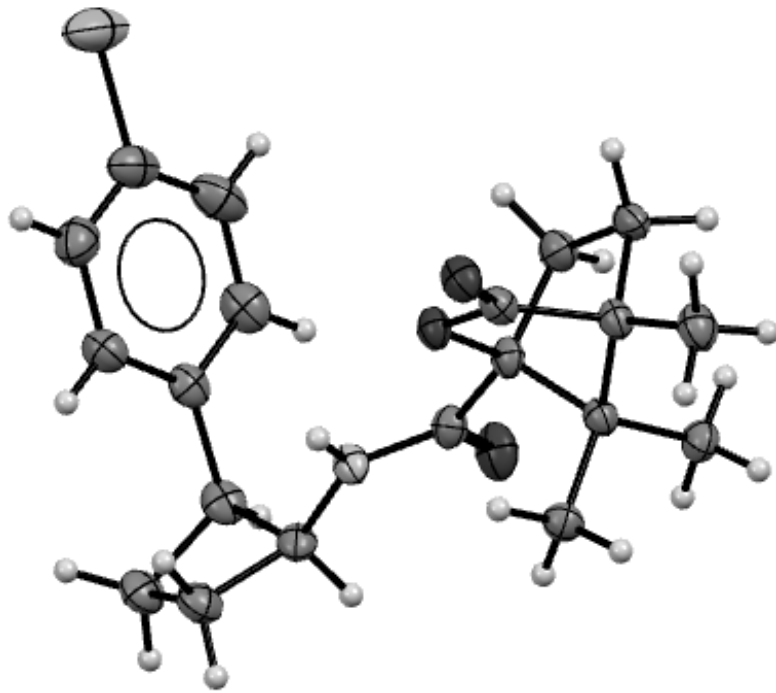


Figura 1

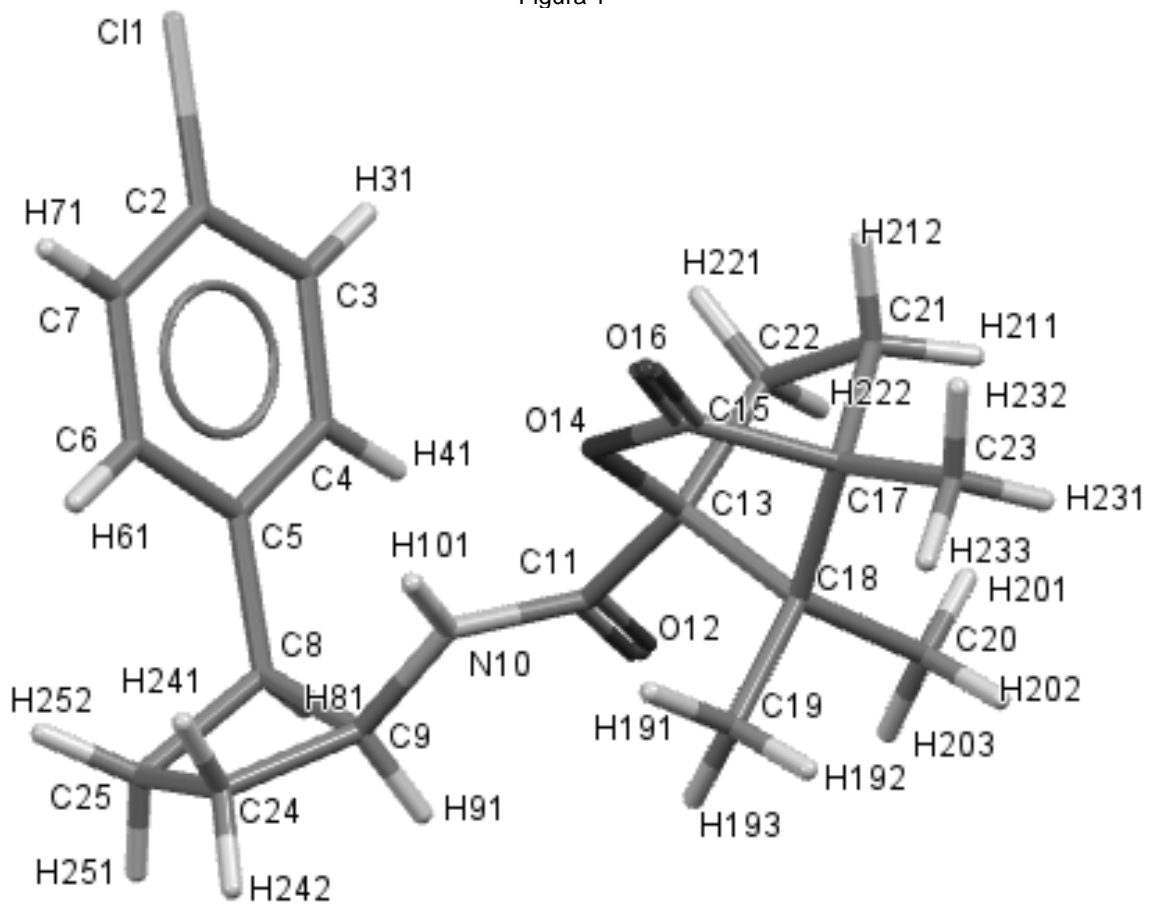


Figura 2.