

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 903**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| A01N 47/06 | (2006.01) |
| A01N 33/12 | (2006.01) |
| A01N 37/42 | (2006.01) |
| A01P 3/00 | (2006.01) |
| A01P 9/00 | (2006.01) |
| A01P 5/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011 PCT/EP2011/058627**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11151248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11721533 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2575469**

54 Título: **Composiciones plaguicidas**

30 Prioridad:

31.05.2010 EP 10164503

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

18.06.2018

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BUCHHOLZ, ANKE y
REINER, WERNER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 672 903 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

Composiciones plaguicidas

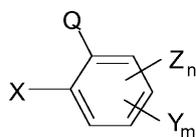
La presente invención se refiere a nuevas composiciones plaguicidas, en particular insecticidas, acaricidas, moluscicidas y nematocidas y a métodos para utilizarlas para combatir y controlar plagas tales como plagas de insectos, ácaros, moluscos y nematodos.

El documento WO 2010/052161 describe composiciones herbicidas que contienen compuestos de pirrolidina-diona espiroheterocíclicos como ingredientes activos.

La presente invención se refiere a una composición plaguicida de acuerdo con la reivindicación 1.

La divulgación también se refiere a una composición plaguicida que comprende:

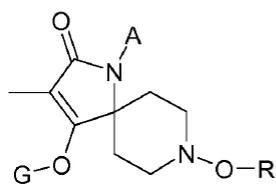
(a) una cantidad eficaz como plaguicida de al menos un compuesto de fórmula I



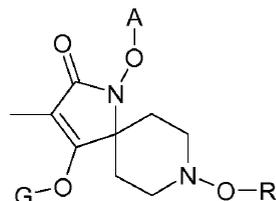
(I),

en la que Q es

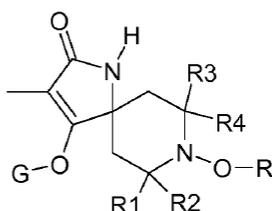
i o ii o iii



i



ii



iii

X, Y y Z son, independientemente uno de otro, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno o ciano;

m y n son, independientemente uno de otro, 0, 1, 2 o 3 y m+n es 0, 1, 2 o 3;

G es hidrógeno, un metal, un amonio, un sulfonio o un grupo protector;

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, bencilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄) o un grupo seleccionado de G;

A es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo (C₁₋₄) o cicloalquil C₃₋₆-alquilo (C₁₋₄) en donde en el resto cicloalquilo un grupo metileno es reemplazado por O, S o NR₀, en donde R₀ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, o A es alquenilo C₂₋₆, haloalquenilo C₂₋₆, alquinilo C₃₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, bencilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, N-di(alquil C₁₋₆)carbamoilo, benzofilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenilsulfonilo, alquiltio C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alquilsulfino C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄) o alquilsulfonio C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄); y cuando Q es ii A también puede ser hidrógeno, furanil-alquilo (C₁₋₄), tetrahidro-tiofuranilo, tetrahidro-tiopiranilo o 1-alcoxi (C₁₋₄)-piperidin-4-ilo; y

R₁, R₂, R₃ y R₄ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o metilo;

o una sal agroquímicamente aceptable o un N-óxido del mismo, y

(b) un regulador del crecimiento vegetal, en donde la relación de compuesto de fórmula I a regulador del crecimiento vegetal es de 20:1 a 1:25.

Normalmente, se espera que los cultivos tratados con un regulador del crecimiento vegetal muestren daños fitotóxicos equivalentes o aún mayores cuando se exponen a un plaguicida en comparación con el cultivo no tratado. Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que la aplicación de un compuesto de fórmula I y un regulador del crecimiento vegetal a los cultivos puede reducir estos daños fitotóxicos de los cultivos significativamente.

En los compuestos de la fórmula I, cada uno de los restos alquilo, ya sea solo o como parte de un grupo más grande, es una cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, iso-propilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo y n-hexilo.

5 Los grupos alcoxi tienen preferiblemente una longitud de cadena preferida de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Tales grupos pueden ser parte de un grupo más grande, tal como alcoxialquilo y alcoxialcoxialquilo. Los grupos alcoxialquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxialquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, n-propoximetilo, n-propoxietilo o isopropoximetilo

10 El halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo. Esto también se aplica, correspondientemente, a halógeno en combinación con otros significados, tales como haloalquilo.

Los grupos haloalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferiblemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.

15 Los grupos cicloalquilo tienen preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono de anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En estos anillos, un grupo metileno puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno y/o átomo de azufre, lo que conduce, por ejemplo, a anillos oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, tetrahidro-tiofuranilo y tetrahidro-tiopiranilo.

20 Fenilo, también como parte de un sustituyente tal como bencilo, puede estar sustituido, preferentemente, con grupos alquilo, haloalquilo o halógeno. En este caso, los sustituyentes pueden estar en posición orto, meta y/o para. Las posiciones preferidas de los sustituyentes son las posiciones orto y para con respecto al punto de unión del anillo.

25 Los grupos protectores G se seleccionan para permitir su separación por uno o una combinación de procesos bioquímicos, químicos o físicos para proporcionar los compuestos de fórmula I en la que G es hidrógeno antes, durante o después de la aplicación al área tratada o a las plantas. Ejemplos de estos procedimientos incluyen escisión enzimática, hidrólisis química y fotólisis. Los compuestos que portan grupos G de este tipo pueden ofrecer ciertas ventajas tales como una penetración mejorada de la cutícula de las plantas tratadas, una tolerancia incrementada de los cultivos, compatibilidad o estabilidad mejorada en mezclas formuladas que contienen otros herbicidas, protectores de herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas o insecticidas, o lixiviación reducida de los suelos.

30 Tales grupos protectores son conocidos en la técnica, por ejemplo, a partir de los documentos WO08/071405 y WO09/074314, WO09/049851, WO10/063670 y WO10/066780.

En particular, el grupo protector G es un grupo protector $-C(X^a)-R^a$ o $-C(X^b)-X^c-R^b$, y X^a , R^a , X^b , X^c y R^b son como se definen anteriormente, en donde

X^a , X^b y X^c son, independientemente uno de otro, oxígeno o azufre,

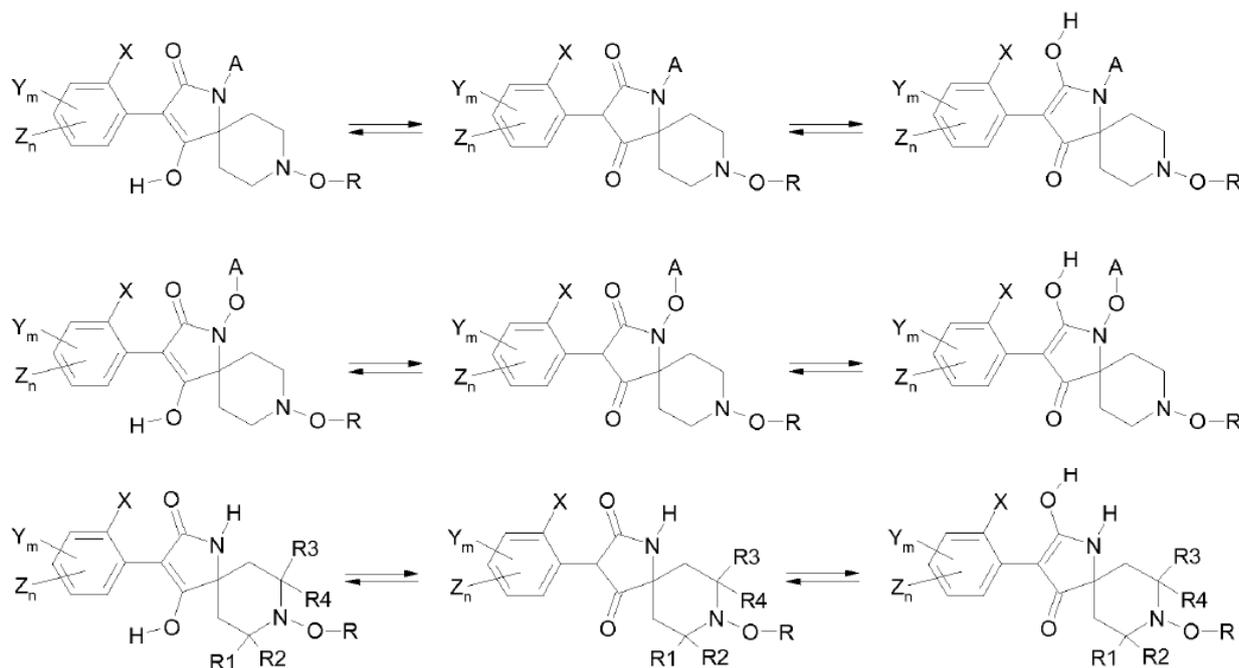
35 R^a es H, alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} , alquino C_2-C_{18} , haloalquilo C_1-C_{10} , cianoalquilo C_1-C_{10} , nitroalquilo C_1-C_{10} , aminoalquilo C_1-C_{10} , alquil C_1-C_5 -amino- alquilo C_1-C_5 , dialquil C_2-C_8 -amino-alquilo C_1-C_5 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 -alquilo C_1-C_5 , alquenoiloxi C_3-C_5 -alquilo C_1-C_5 , alquinoil C_3-C_5 -oxialquilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 -alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -sulfinil-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -sulfonil-alquilo C_1-C_5 , alquiliden C_2-C_8 -aminoxi-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -carbonil-alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 -carbonil-alquilo C_1-C_5 , aminocarbonil-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -aminocarbonil-alquilo C_1-C_5 , dialquil C_2-C_8 -aminocarbonil-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -carbonilamino-alquilo C_1-C_5 , *N*-alquil C_1-C_5 -carbonil-*N*-alquil C_1-C_5 -amino-alquilo C_1-C_5 , trialquil C_3-C_6 -silil-alquilo C_1-C_5 , fenilalquilo C_1-C_5 (en donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 -sulfinilo, alquil C_1-C_3 -sulfonilo, halógeno, ciano, o con nitro), heteroaril-alquilo C_1-C_5 (en donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 -sulfinilo, alquil C_1-C_3 -sulfonilo, halógeno, ciano, o con nitro), haloalqueno C_2-C_5 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano o nitro, y

50 R^b es alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_3-C_{18} , alquino C_3-C_{18} , haloalquilo C_2-C_{10} , cianoalquilo C_1-C_{10} , nitroalquilo C_1-C_{10} , aminoalquilo C_2-C_{10} , alquil C_1-C_5 -amino- alquilo C_1-C_5 , dialquil C_2-C_8 -amino-alquilo C_1-C_5 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 -alquilo C_1-C_5 , alquenoiloxi C_3-C_5 -alquilo C_1-C_5 , alquinoiloxi C_3-C_5 -alquilo C_1-C_5 , alquiltio C_1-C_5 -alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -sulfinil-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -sulfonil-alquilo C_1-C_5 , alquiliden C_2-C_8 -aminoxi-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -carbonil-alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 -carbonil-alquilo C_1-C_5 , aminocarbonil-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -aminocarbonil-alquilo C_1-C_5 , dialquil C_2-C_8 -aminocarbonil-alquilo C_1-C_5 , alquil C_1-C_5 -carbonilamino-alquilo C_1-C_5 , *N*-alquil C_1-C_5 -carbonil-*N*-alquil C_1-C_5 -amino-alquilo C_1-C_5 , trialquil C_3-C_6 -silil-alquilo C_1-C_5 , fenilalquilo C_1-C_5 (en donde

5 el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquil C₁-C₃-sulfino, alquil C₁-C₃-sulfonilo, halógeno, ciano, o con nitro), heteroaril-alquilo C₁-C₅ (en donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquil C₁-C₃-sulfino, alquil C₁-C₃-sulfonilo, halógeno, ciano, o con nitro), haloalqueno C₃-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, ciano o nitro.

Se prefiere que G sea hidrógeno, un metal, preferiblemente un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, o un grupo amonio o sulfonio, en que hidrógeno es especialmente preferido.

10 Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas. Cuando G es hidrógeno, por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas tautoméricas:



15 Esta invención cubre todos los isómeros y tautómeros y sus mezclas en todas las proporciones. Además, cuando los sustituyentes contienen dobles enlaces, pueden existir isómeros *cis* y *trans*. Estos isómeros están también dentro del alcance de los compuestos de la fórmula I reivindicados.

20 La invención abarca también a las sales aceptables en agricultura que los compuestos de fórmula I son capaces de formar con bases de metales de transición, metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, aminas, bases de amonio cuaternario o bases de sulfonio terciario.

Entre los formadores de sales de metales de transición, metales alcalinos y metales alcalinotérreos, debe hacerse mención especial a los hidróxidos de cobre, hierro, litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, y preferiblemente a los hidróxidos, bicarbonatos y carbonatos de sodio y potasio.

25 Ejemplos de aminas adecuadas para la formación de sales de amonio incluyen amoníaco, así como alquil C₁-C₁₈-aminas, hidroxialquil C₁-C₄-aminas y alcoxialquil C₂-C₄-aminas primarias, secundarias y terciarias, por ejemplo metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, los cuatro isómeros de butilamina, *n*-amilamina, *i*-amilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-*n*-propilamina, di-*i*-propilamina, di-*n*-butilamina, di-*n*-amilamina, di-*i*-amilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, *n*-propanolamina, *i*-propanolamina, *N,N*-dietanolamina, *N*-etilpropanolamina, *N*-butiletanolamina, alilamina, *n*-but-2-enilamina, *n*-pent-2-enilamina, 2,3-dimetilbut-2-enilamina, dibut-2-enilamina, *n*-hex-2-enilamina, propilendiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*i*-opropilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*i*-butilamina, tri-*sec*-butilamina, tri-*n*-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por ejemplo piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias, por ejemplo anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, *o*-, *m*- y *p*-toluidinas,

fenilendiaminas, bencidinas, naftilaminas y *o*-, *m*- y *p*-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, *i*-propilamina y di-*i*-propilamina.

5 Bases de amonio cuaternario preferidas, adecuadas para la formación de sales corresponden, por ejemplo, a la fórmula $[N(R_aR_bR_cR_d)]OH$, en la que R_a , R_b , R_c y R_d son, cada uno independientemente de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Bases de tetraalquilamonio adecuadas adicionales con otros aniones pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacciones de intercambio de aniones.

10 Bases de sulfonio terciarias preferidas, adecuadas para la formación de sales, corresponden, por ejemplo, a la fórmula $[SR_eR_fR_g]OH$, en la que R_e , R_f y R_g son, cada uno independientemente de los otros, alquilo C₁-C₄. Se prefiere especialmente el hidróxido de trimetilsulfonio. Bases de sulfonio adecuadas pueden obtenerse a partir de la reacción de tioéteres, en particular sulfuros de dialquilo, con haluros de alquilo, seguido de la conversión de una base adecuada, por ejemplo un hidróxido, mediante reacciones de intercambio de aniones.

Se debe entender que en los compuestos de fórmula I, en donde G es un metal, amonio o sulfonio tal como se mencionó anteriormente y como tal representa un catión, la carga negativa correspondiente está deslocalizada en gran medida a través de la unidad O-C=C-C=O.

15 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de la sal.

De acuerdo con la presente divulgación, los compuestos de fórmula I se utilizan combinados con reguladores del crecimiento vegetal seleccionados preferiblemente de:

Antiauxinas, tales como ácido clofibrico y ácido 2,3,5-triyodobenzoico;

20 Auxinas, tales como 4-CPA, 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DEP, diclorprop, fenoprop, IAA, IBA, naftalenoacetamida, ácido α -naftalenoacético, 1-naftol, ácidos naftoxiacéticos, MCPA-tioetilo, naftenato de potasio, naftenato de sodio y 2,4,5-T;

Cytoquininas, tales como 2iP, benciladenina, 6-bencilaminopurina, quinetina y zeatina;

Desfoliantes, tales como cianamida de calcio, dimetipina, endotal, etefón, merfós, metoxurón, pentaclorofenol, tidiazurón y tribufos;

25 Inhibidores de etileno, tales como aviglicina, 1-metilciclopropeno;

Inhibidores del crecimiento tales como ácido abscísico, ancimidol, butralina, carbarilo, clorfonio, clorprofam, dikegulac, flumetralina, fluoridamid, fosamina, ácido giberélico, glifosina, isopirimol, ácido jasmónico, hidrazida maleica, mepiquat, piproctanilo, prohidrojasmona, profam, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, morfactinas [clorflureno clorflurenol, diclorflurenol, flurenol], tebuconazol, metconazol;

30 Retardantes del crecimiento, tales como clormequat, daminozida, flurprimidol, mefluidida, paclobutrazol, tetciclacis y uniconazol;

Estimuladores del crecimiento, tales como brasinolida, forclorfenurón, himexazol y tiametoxam;

35 Reguladores vegetales no clasificados tales como azoxistrobina, benzofluór, buminafós, carvona, ciobutida, clofencet, cloxifonac, cianamida, ciclanilida, cicloheximida, ciprosulfamida, epocoleona, eticlozato, fenridazón, heptopargilo, holosulf, inabenfida, karetazano, arseniato de plomo, metasulfocarb, prohexadiona, pinadona, sintofeno, sulfometurón, triapentenol y trinexapac;

Activadores de plantas, tales como acibenzolar, acibenzolar-S-metilo y probenazol;

Salicilatos, tales como ácido salicílico y salicilato de sodio;

Jasmonatos, tales como ácido jasmónico, jasmonato de metilo y cis-jasmona;

40 Hormonas peptídicas vegetales tales como sistemina, familia de péptidos relacionados con ESR/CLV3 ("CLE"), ENOD40, fitosulfoquina, POLARIS, factor de alcalinización rápida, SCR/SP11, ROTUNDIFOLIA4/DEVIL1, inflorescencia deficiente en abscisión;

poliaminas adicionales; estrigolactonas y donantes de óxido nítrico.

45 El regulador del crecimiento vegetal preferido se selecciona de trinexapac etilo, etefón, clormequat, ácido giberélico, prohexadiona, mepiquat, flumetralina, cianamida, paclobutrazol, giberelina, hidrazida maleica, tribufos, sulfometurón, uniconazol, flurclorfenurón, ciclanilida, 2,4 D, MCPA-tioetilo, 1-metilciclopropeno, 6-bencilaminopurina y acibenzolar-S-metilo.

Más preferiblemente, el regulador del crecimiento vegetal utilizado en las composiciones de acuerdo con la divulgación se selecciona de trinexapac etilo, 1-metilciclopropeno, etefón, cloromequat y acibenzolar-S-metilo y, aún más preferiblemente, de trinexapac etilo, 1-metilciclopropeno, cloromequat y acibenzolar-S-metilo, y en particular de trinexapac etilo y cloromequat, especialmente trinexapac etilo y cloromequat-cloruro.

- 5 Los reguladores del crecimiento vegetal antes mencionados se describen, por ejemplo, en el Pesticide Manual, duodécima edición, British Crop Protection Council, 2000, u otras fuentes fácilmente disponibles.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula I, el sustituyente R es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₃₋₆, bencilo o alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), en particular hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo o metoxietilo.

- 10 Preferiblemente, X, Y y Z denotan alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄ o halógeno, en particular metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, cuando m+n es 1-3, en particular, cuando m+n es 1-2.

- Como alternativa, Y y Z, independientemente uno de otro, denotan C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₁₋₄ o halógeno, en particular metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno, en particular, fluoro o cloro, en particular en la posición 4, cuando m+n es 1-3, en particular cuando m+n es 1-2.

- En los compuestos de fórmula I, el sustituyente A es preferentemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo (C₁₋₄) o cicloalquil C₃₋₆-alquilo (C₁₋₄) en donde en el resto cicloalquilo un grupo metileno es reemplazado por O, S o NR₀, en donde R₀ es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, o A es alqueno C₂₋₆, alquino C₃₋₆, bencilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o alquiltio C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), en particular metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, oxetan-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidropiran-3-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxietoximetilo, metoximetoxietilo, oxetanil-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o metiltioetilo;

- cuando Q es ii, A también puede ser preferiblemente hidrógeno, furanilalquilo(C₁₋₄), tetrahidro-tiofuranilo, tetrahidro-tiopiranilo o 1-alcoxi(C₁₋₄)-piperidin-4-ilo, en particular hidrógeno, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tetrahidro-tiopiran-4-ilmetilo o metoxi-piperidin-4-ilo.

- En otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I), R es hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo o metoxietilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, Y y Z son, independientemente uno de otro, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₂, G es hidrógeno y A tiene los significados que se le han asignado anteriormente.

- En un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula (I), R es metilo, etilo, alilo, propargilo, metoximetilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, Y y Z son, independientemente uno de otro, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₂, G es hidrógeno y A tiene los significados que se le han asignado anteriormente.

Preferiblemente, Q es i o ii, más preferiblemente i.

- En un grupo más preferido de compuestos de fórmula (I), R es metilo, etilo, metoximetilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, Y y Z son, independientemente uno de otro, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₂, G es hidrógeno y A es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, oxetan-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidropiran-3-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxietoximetilo, metoximetoxietilo, oxetanil-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o metiltioetilo;

y cuando Q es ii, A también es hidrógeno, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tetrahidro-tiopiran-4-ilmetilo o 1-metoxi-piperidin-4-ilo.

Preferiblemente, Q es i o ii, más preferiblemente i.

Se prefiere que cuando Q sea iii, entonces R₁ a R₄ sean hidrógeno.

- 50 En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula (I), R es metilo, X es metilo o metoxi, Y y Z, independientemente uno de otro, son metilo, etilo, metoxi, cloro o bromo, G es hidrógeno, metoxicarbonilo o propeniloxicarbonilo y A es metilo, etilo, metoximetilo, tetrahidrofuran-2-ilo o tetrahidrofuran-3-ilo, y cuando Q es ii, A también es hidrógeno.

Los compuestos de la invención se pueden hacer por una diversidad de métodos tal como se describe en detalle, por ejemplo, en los documentos WO09/049851, WO10/063670 y WO10/066780.

Los compuestos I y, cuando proceda, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros que son posibles o como una mezcla de éstos, por ejemplo en forma de isómeros puros tales como antípodas y/o diastereómeros, o como mezclas de isómeros tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, de la configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que se producen en la molécula y/o dependiendo de la configuración de dobles enlaces no aromáticos que se producen en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que son posibles y se ha de entender en cada caso en este sentido, anteriormente y en lo sucesivo, incluso cuando los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

Mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos de los compuestos I, en forma libre o en forma de sal, que se pueden obtener dependiendo de qué materiales y procedimientos se hayan elegido, se pueden separar de una manera conocida en los diastereómeros o racematos puros sobre la base de las diferencias físico-químicas de los componentes, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

Mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de manera similar pueden resolverse en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo por recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en acetil-celulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, por escisión con enzimas inmovilizadas específicas, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres corona quirales, en que se compleja sólo un enantiómero, o por conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo por reacción de un racemato del producto final de carácter básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo alcanfor, ácido tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y separando la mezcla de diastereoisómeros que se puede obtener en este manera, por ejemplo por cristalización fraccionada basada en sus diferentes solubilidades, para dar los diastereómeros, de los cuales el enantiómero deseado puede ser liberado por la acción de agentes adecuados, por ejemplo agentes de carácter básico.

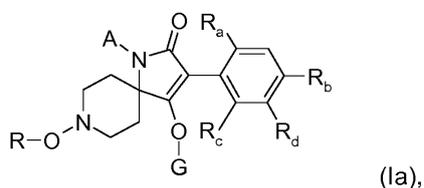
Diastereómeros o enantiómeros puros se pueden obtener de acuerdo con los compuestos de fórmula (I) no sólo separando mezclas de isómeros adecuados, sino también mediante métodos generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo llevando a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención con materiales de partida de una estereoquímica adecuada.

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

Los compuestos I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, si es apropiado, también se pueden obtener en forma de hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo los que se pueden haber utilizado para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Los compuestos de acuerdo con las siguientes Tablas se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Tabla 1: Esta tabla describe los 132 compuestos T1.001 a T1.132 de la fórmula la:



en la que R es CH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen a continuación:

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|--------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| T1.001 | Br | H | H | H |
| T1.002 | Cl | H | H | H |
| T1.003 | CH ₃ | H | H | H |
| T1.004 | CH ₂ CH ₃ | H | H | H |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|--------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| T1.005 | OCH ₃ | H | H | H |
| T1.006 | Br | Cl | H | H |
| T1.007 | Cl | Br | H | H |
| T1.008 | Cl | Cl | H | H |
| T1.009 | Cl | CH ₃ | H | H |
| T1.010 | CH ₃ | Cl | H | H |
| T1.011 | CH ₃ | CH ₃ | H | H |
| T1.012 | Cl | H | Cl | H |
| T1.013 | Cl | H | CH ₃ | H |
| T1.014 | Cl | H | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.015 | Cl | H | OCH ₃ | H |
| T1.016 | CH ₃ | H | CH ₃ | H |
| T1.017 | CH ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.018 | CH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1.019 | CH ₂ CH ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.020 | CH ₂ CH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1.021 | OCH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1.022 | Br | H | H | Cl |
| T1.023 | Br | H | H | CH ₃ |
| T1.024 | Br | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.025 | Cl | H | H | Cl |
| T1.026 | Cl | H | H | CH ₃ |
| T1.027 | Cl | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.028 | CH ₃ | H | H | Br |
| T1.029 | CH ₃ | H | H | Cl |
| T1.030 | CH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1.031 | CH ₃ | H | H | C ₆ H ₅ |
| T1.032 | CH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.033 | CH ₂ CH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1.034 | CH ₂ CH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.035 | OCH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1.036 | OCH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.037 | Cl | H | Cl | Br |
| T1.038 | CH ₃ | H | CH ₃ | Br |
| T1.039 | CH ₃ | H | CH ₃ | Cl |
| T1.040 | CH ₃ | H | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.041 | Br | Cl | H | CH ₃ |
| T1.042 | Br | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1.043 | Cl | Cl | H | Cl |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|--------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| T1.044 | Cl | Br | H | CH ₃ |
| T1.045 | Cl | Cl | H | CH ₃ |
| T1.046 | Cl | CH ₃ | H | Cl |
| T1.047 | Cl | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1.048 | CH ₃ | Br | H | CH ₃ |
| T1.049 | CH ₃ | Cl | H | CH ₃ |
| T1.050 | CH ₃ | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1.051 | CH ₃ | CH ₃ | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.052 | Br | Br | CH ₃ | H |
| T1.053 | Br | Cl | CH ₃ | H |
| T1.054 | Br | CH ₃ | Br | H |
| T1.055 | Br | CH ₃ | Cl | H |
| T1.056 | Cl | Br | CH ₃ | H |
| T1.057 | Cl | Cl | Cl | H |
| T1.058 | Cl | Cl | CH ₃ | H |
| T1.059 | Cl | CH ₃ | Cl | H |
| T1.060 | Cl | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.061 | Cl | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1.062 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Cl | H |
| T1.063 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₃ | H |
| T1.064 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.065 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1.066 | CH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1.067 | CH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1.068 | CH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1.069 | CH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1.070 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H |
| T1.071 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.072 | CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1.073 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₃ | H |
| T1.074 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.075 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1.076 | CH ₂ CH ₃ | Br | Br | H |
| T1.077 | CH ₂ CH ₃ | Br | Cl | H |
| T1.078 | CH ₂ CH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1.079 | CH ₂ CH ₃ | Br | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.080 | CH ₂ CH ₃ | Br | OCH ₃ | H |
| T1.081 | CH ₂ CH ₃ | Cl | Br | H |
| T1.082 | CH ₂ CH ₃ | Cl | Cl | H |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|--------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| T1.083 | CH ₂ CH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1.084 | CH ₂ CH ₃ | Cl | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.085 | CH ₂ CH ₃ | Cl | OCH ₃ | H |
| T1.086 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1.087 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1.088 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.089 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1.090 | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H |
| T1.091 | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.092 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Br | H |
| T1.093 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1.094 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1.095 | OCH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1.096 | OCH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1.097 | OCH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1.098 | OCH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1.099 | OCH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1.100 | OCH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1.101 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | F |
| T1.102 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | Cl |
| T1.103 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | Br |
| T1.104 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.105 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1.106 | Cl | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.107 | CH ₃ | Cl | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.108 | CH ₃ | CH ₃ | Cl | CH ₃ |
| T1.109 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.110 | OCH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.111 | Cyclo-C3 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.112 | CH ₃ | CH ₃ | Ciclo-C3 | H |
| T1.113 | CH ₃ | F | H | Br |
| T1.114 | CH ₃ | CH ₃ | H | Br |
| T1.115 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1.116 | OCH ₃ | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1.117 | Cyclo-C3 | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1.118 | CH ₂ CH ₃ | Cl | H | CH ₃ |
| T1.119 | OCH ₃ | Cl | H | CH ₃ |
| T1.120 | Cyclo-C3 | Cl | H | CH ₃ |
| T1.121 | Cl | H | CH ₃ | CH ₃ |

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|--------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| T1.122 | CH ₃ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.123 | CH ₂ CH ₃ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.124 | OCH ₃ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.125 | Cyclo-C3 | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.126 | F | H | Cl | CH ₃ |
| T1.127 | Cl | H | F | CH ₃ |
| T1.128 | H | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.129 | Br | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1.130 | CH ₃ | H | Cl | CH ₃ |
| T1.131 | CH ₃ | H | Br | CH ₃ |
| T1.132 | Br | H | CH ₃ | CH ₃ |

Ciclo-C3 significa ciclopropilo.

Tabla 2: Esta tabla describe los 132 compuestos T2.001 a T2.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

5 **Tabla 3:** Esta tabla describe los 132 compuestos T3.001 a T3.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es n-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 4: Esta tabla describe los 132 compuestos T4.001 a T4.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es i-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 5: Esta tabla describe los 132 compuestos T5.001 a T5.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es n-C₄H₉, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

10 **Tabla 6:** Esta tabla describe los 132 compuestos T6.001 a T6.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es i-C₄H₉, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 7: Esta tabla describe los 132 compuestos T7.001 a T7.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es i-C₄H₉, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

15 **Tabla 8:** Esta tabla describe los 132 compuestos T8.001 a T8.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 9: Esta tabla describe los 132 compuestos T9.001 a T9.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es ciclopentilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 10: Esta tabla describe los 132 compuestos T10.001 a T10.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es ciclohexilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

20 **Tabla 11:** Esta tabla describe los 132 compuestos T11.001 a T11.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es 2,2-(CH₃)₂-propilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 12: Esta tabla describe los 132 compuestos T12.001 a T12.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es alilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

25 **Tabla 13:** Esta tabla describe los 132 compuestos T13.001 a T13.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂-CH=C(CH₃)₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 14: Esta tabla describe los 132 compuestos T14.001 a T14.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂-CH=C(Cl)₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 15: Esta tabla describe los 132 compuestos T15.001 a T15.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es propargilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

30 **Tabla 16:** Esta tabla describe los 132 compuestos T16.001 a T16.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂C≡CCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- Tabla 17: Esta tabla describe los 132 compuestos T17.001 a T17.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 18: Esta tabla describe los 132 compuestos T18.001 a T18.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂CN, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 19: Esta tabla describe los 132 compuestos T19.001 a T19.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 20: Esta tabla describe los 132 compuestos T20.001 a T20.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂OCH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 21: Esta tabla describe los 132 compuestos T21.001 a T21.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 22: Esta tabla describe los 132 compuestos T22.001 a T22.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂OCH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 23: Esta tabla describe los 132 compuestos T23.001 a T23.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂OCH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 24: Esta tabla describe los 132 compuestos T24.001 a T24.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es oxetan-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 25: Esta tabla describe los 132 compuestos T25.001 a T25.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 26: Esta tabla describe los 132 compuestos T26.001 a T26.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es tetrahidrofuran-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 27: Esta tabla describe los 132 compuestos T27.001 a T27.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es tetrahidropiran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 28: Esta tabla describe los 132 compuestos T28.001 a T28.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es tetrahidropiran-4-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 29: Esta tabla describe los 132 compuestos T29.001 a T29.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂F, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 30: Esta tabla describe los 132 compuestos T30.001 a T30.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂CHF₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 31: Esta tabla describe los 132 compuestos T31.001 a T31.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es CH₂CF₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 32: Esta tabla describe los 132 compuestos T32.001 a T32.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es bencilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 33: Esta tabla describe los 132 compuestos T33.001 a T33.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es C(O)-CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 34: Esta tabla describe los 132 compuestos T34.001 a T34.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es C(O)-OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 35: Esta tabla describe los 132 compuestos T35.001 a T35.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es C(O)-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 36: Esta tabla describe los 132 compuestos T36.001 a T36.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es C(O)-N(CH₃)₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 37: Esta tabla describe los 132 compuestos T37.001 a T37.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es C(O)-C₆H₅, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 38: Esta tabla describe los 132 compuestos T38.001 a T38.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es SO₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 39: Esta tabla describe los 132 compuestos T39.001 a T39.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es SO₂C₆H₅, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- Tabla 40: Esta tabla describe los 132 compuestos T40.001 a T40.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 41: Esta tabla describe los 132 compuestos T41.001 a T41.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 42: Esta tabla describe los 132 compuestos T42.001 a T42.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es i-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 43: Esta tabla describe los 132 compuestos T43.001 a T43.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 44: Esta tabla describe los 132 compuestos T44.001 a T44.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 45: Esta tabla describe los 132 compuestos T45.001 a T45.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 46: Esta tabla describe los 132 compuestos T46.001 a T46.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 47: Esta tabla describe los 132 compuestos T47.001 a T47.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂OCH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 48: Esta tabla describe los 132 compuestos T48.001 a T48.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂CH₂OCH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 49: Esta tabla describe los 132 compuestos T49.001 a T49.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es oxetan-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 50: Esta tabla describe los 132 compuestos T50.001 a T50.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂CHF₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 51: Esta tabla describe los 132 compuestos T51.001 a T51.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es CH₂CF₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 52: Esta tabla describe los 132 compuestos T52.001 a T52.132 de la fórmula Ia, en la que R es hidrógeno, A es bencilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 53: Esta tabla describe los 132 compuestos T53.001 a T53.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 54: Esta tabla describe los 132 compuestos T54.001 a T54.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 55: Esta tabla describe los 132 compuestos T55.001 a T55.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es i-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 56: Esta tabla describe los 132 compuestos T56.001 a T56.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 57: Esta tabla describe los 132 compuestos T57.001 a T57.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 58: Esta tabla describe los 132 compuestos T58.001 a T58.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 59: Esta tabla describe los 132 compuestos T59.001 a T59.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 60: Esta tabla describe los 132 compuestos T60.001 a T60.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂OCH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 61: Esta tabla describe los 132 compuestos T61.001 a T61.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂CH₂OCH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 62: Esta tabla describe los 132 compuestos T62.001 a T62.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es oxetan-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- Tabla 63: Esta tabla describe los 132 compuestos T63.001 a T63.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂CHF₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 64: Esta tabla describe los 132 compuestos T64.001 a T64.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂CF₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 65: Esta tabla describe los 132 compuestos T65.001 a T65.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es bencilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 66: Esta tabla describe los 132 compuestos T66.001 a T66.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 67: Esta tabla describe los 132 compuestos T67.001 a T67.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 68: Esta tabla describe los 132 compuestos T68.001 a T68.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es i-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 69: Esta tabla describe los 132 compuestos T69.001 a T69.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 70: Esta tabla describe los 132 compuestos T70.001 a T70.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 71: Esta tabla describe los 132 compuestos T71.001 a T71.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 72: Esta tabla describe los 132 compuestos T72.001 a T72.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 73: Esta tabla describe los 132 compuestos T73.001 a T73.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂OCH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 74: Esta tabla describe los 132 compuestos T74.001 a T74.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂CH₂OCH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 75: Esta tabla describe los 132 compuestos T75.001 a T75.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es oxetan-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 76: Esta tabla describe los 132 compuestos T76.001 a T76.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂CHF₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 77: Esta tabla describe los 132 compuestos T77.001 a T77.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂CF₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 78: Esta tabla describe los 132 compuestos T78.001 a T78.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂OCH₃, A es bencilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 79: Esta tabla describe los 132 compuestos T79.001 a T79.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 80: Esta tabla describe los 132 compuestos T80.001 a T80.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 81: Esta tabla describe los 132 compuestos T81.001 a T81.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es i-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 82: Esta tabla describe los 132 compuestos T82.001 a T82.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 83: Esta tabla describe los 132 compuestos T83.001 a T83.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 84: Esta tabla describe los 132 compuestos T84.001 a T84.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 85: Esta tabla describe los 132 compuestos T85.001 a T85.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- Tabla 86: Esta tabla describe los 132 compuestos T86.001 a T86.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂OCH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 87: Esta tabla describe los 132 compuestos T87.001 a T87.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂CH₂OCH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 88: Esta tabla describe los 132 compuestos T88.001 a T88.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es oxetan-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 89: Esta tabla describe los 132 compuestos T89.001 a T89.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂CHF₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 90: Esta tabla describe los 132 compuestos T90.001 a T90.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂CF₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 91: Esta tabla describe los 132 compuestos T91.001 a T91.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es bencilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 92: Esta tabla describe los 132 compuestos T92.001 a T92.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 93: Esta tabla describe los 132 compuestos T93.001 a T93.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 94: Esta tabla describe los 132 compuestos T94.001 a T94.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es i-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 95: Esta tabla describe los 132 compuestos T95.001 a T95.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 96: Esta tabla describe los 132 compuestos T96.001 a T96.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 97: Esta tabla describe los 132 compuestos T97.001 a T97.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 98: Esta tabla describe los 132 compuestos T98.001 a T98.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 99: Esta tabla describe los 132 compuestos T99.001 a T99.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂OCH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 100: Esta tabla describe los 132 compuestos T100.001 a T100.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂CH₂OCH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 101: Esta tabla describe los 132 compuestos T101.001 a T101.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es oxetan-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 102: Esta tabla describe los 132 compuestos T102.001 a T102.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂CHF₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 103: Esta tabla describe los 132 compuestos T103.001 a T103.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es CH₂CF₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 104: Esta tabla describe los 132 compuestos T104.001 a T104.132 de la fórmula Ia, en la que R es bencilo, A es bencilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 105: Esta tabla describe los 132 compuestos T105.001 a T105.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es metoxipropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 106: Esta tabla describe los 132 compuestos T106.001 a T106.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es oxetan-3-ilmetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 107: Esta tabla describe los 132 compuestos T107.001 a T107.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilmetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 108: Esta tabla describe los 132 compuestos T108.001 a T108.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es tetrahidrofuran-3-ilmetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 109: Esta tabla describe los 132 compuestos T109.001 a T109.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es tetrahidropiran-4-ilmetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 110: Esta tabla describe los 132 compuestos T110.001 a T110.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₃, A es metiltioetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 5 Tabla 111: Esta tabla describe los 132 compuestos T111.001 a T111.132 de la fórmula Ia, en la que R es H, A es metoxipropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 112: Esta tabla describe los 132 compuestos T112.001 a T112.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es metoxipropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

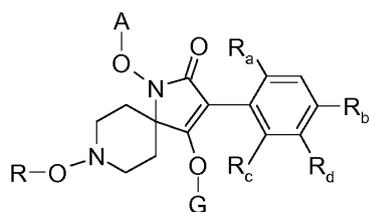
- 10 Tabla 113: Esta tabla describe los 132 compuestos T113.001 a T113.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es metoxipropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 114: Esta tabla describe los 132 compuestos T114.001 a T114.132 de la fórmula Ia, en la que R es H, A es tetrahidrofuran-2-ilmetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 115: Esta tabla describe los 132 compuestos T115.001 a T115.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilmetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 15 Tabla 116: Esta tabla describe los 132 compuestos T116.001 a T116.132 de la fórmula Ia, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilmetilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 1ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T1ii.001 a T1ii.132 de la fórmula Ib:



(Ib),

en la que R es CH₃, A es hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen a continuación:

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|----------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------------|
| T1ii.001 | Br | H | H | H |
| T1ii.002 | Cl | H | H | H |
| T1ii.003 | CH ₃ | H | H | H |
| T1ii.004 | CH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| T1ii.005 | OCH ₃ | H | H | H |
| T1ii.006 | Br | Cl | H | H |
| T1ii.007 | Cl | Br | H | H |
| T1ii.008 | Cl | Cl | H | H |
| T1ii.009 | Cl | CH ₃ | H | H |
| T1ii.010 | CH ₃ | Cl | H | H |
| T1ii.011 | CH ₃ | CH ₃ | H | H |
| T1ii.012 | Cl | H | Cl | H |
| T1ii.013 | Cl | H | CH ₃ | H |
| T1ii.014 | Cl | H | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.015 | Cl | H | OCH ₃ | H |
| T1ii.016 | CH ₃ | H | CH ₃ | H |
| T1ii.017 | CH ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | H |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|----------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| T1ii.018 | CH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1ii.019 | CH ₂ CH ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.020 | CH ₂ CH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1ii.021 | OCH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1ii.022 | Br | H | H | Cl |
| T1ii.023 | Br | H | H | CH ₃ |
| T1ii.024 | Br | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.025 | Cl | H | H | Cl |
| T1ii.026 | Cl | H | H | CH ₃ |
| T1ii.027 | Cl | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.028 | CH ₃ | H | H | Br |
| T1ii.029 | CH ₃ | H | H | Cl |
| T1ii.030 | CH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1ii.031 | CH ₃ | H | H | C ₆ H ₅ |
| T1ii.032 | CH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.033 | CH ₂ CH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1ii.034 | CH ₂ CH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.035 | OCH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1ii.036 | OCH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.037 | Cl | H | Cl | Br |
| T1ii.038 | CH ₃ | H | CH ₃ | Br |
| T1ii.039 | CH ₃ | H | CH ₃ | Cl |
| T1ii.040 | CH ₃ | H | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.041 | Br | Cl | H | CH ₃ |
| T1ii.042 | Br | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1ii.043 | Cl | Cl | H | Cl |
| T1ii.044 | Cl | Br | H | CH ₃ |
| T1ii.045 | Cl | Cl | H | CH ₃ |
| T1ii.046 | Cl | CH ₃ | H | Cl |
| T1ii.047 | Cl | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1ii.048 | CH ₃ | Br | H | CH ₃ |
| T1ii.049 | CH ₃ | Cl | H | CH ₃ |
| T1ii.050 | CH ₃ | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1ii.051 | CH ₃ | CH ₃ | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.052 | Br | Br | CH ₃ | H |
| T1ii.053 | Br | Cl | CH ₃ | H |
| T1ii.054 | Br | CH ₃ | Br | H |
| T1ii.055 | Br | CH ₃ | Cl | H |
| T1ii.056 | Cl | Br | CH ₃ | H |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|----------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| T1ii.057 | Cl | Cl | Cl | H |
| T1ii.058 | Cl | Cl | CH ₃ | H |
| T1ii.059 | Cl | CH ₃ | Cl | H |
| T1ii.060 | Cl | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.061 | Cl | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1ii.062 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Cl | H |
| T1ii.063 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₃ | H |
| T1ii.064 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.065 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1ii.066 | CH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1ii.067 | CH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1ii.068 | CH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1ii.069 | CH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1ii.070 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H |
| T1ii.071 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.072 | CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1ii.073 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₃ | H |
| T1ii.074 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.075 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1ii.076 | CH ₂ CH ₃ | Br | Br | H |
| T1ii.077 | CH ₂ CH ₃ | Br | Cl | H |
| T1ii.078 | CH ₂ CH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1ii.079 | CH ₂ CH ₃ | Br | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.080 | CH ₂ CH ₃ | Br | OCH ₃ | H |
| T1ii.081 | CH ₂ CH ₃ | Cl | Br | H |
| T1ii.082 | CH ₂ CH ₃ | Cl | Cl | H |
| T1ii.083 | CH ₂ CH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1ii.084 | CH ₂ CH ₃ | Cl | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.085 | CH ₂ CH ₃ | Cl | OCH ₃ | H |
| T1ii.086 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1ii.087 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1ii.088 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.089 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1ii.090 | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H |
| T1ii.091 | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.092 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Br | H |
| T1ii.093 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1ii.094 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1ii.095 | OCH ₃ | Br | CH ₃ | H |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|----------|---------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------------------------|
| T1ii.096 | OCH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1ii.097 | OCH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1ii.098 | OCH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1ii.099 | OCH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1ii.100 | OCH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1ii.101 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | F |
| T1ii.102 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | Cl |
| T1ii.103 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | Br |
| T1ii.104 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.105 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1ii.106 | Cl | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.107 | CH ₃ | Cl | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.108 | CH ₃ | CH ₃ | Cl | CH ₃ |
| T1ii.109 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.110 | OCH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.111 | Cyclo-C3 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.112 | CH ₃ | CH ₃ | Ciclo-C3 | H |
| T1ii.113 | CH ₃ | F | H | Br |
| T1ii.114 | CH ₃ | CH ₃ | H | Br |
| T1ii.115 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1ii.116 | OCH ₃ | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1ii.117 | Cyclo-C3 | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1ii.118 | CH ₂ CH ₃ | Cl | H | CH ₃ |
| T1ii.119 | OCH ₃ | Cl | H | CH ₃ |
| T1ii.120 | Cyclo-C3 | Cl | H | CH ₃ |
| T1ii.121 | Cl | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.122 | CH ₃ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.123 | CH ₂ CH ₃ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.124 | OCH ₃ | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.125 | Cyclo-C3 | H | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.126 | F | H | Cl | CH ₃ |
| T1ii.127 | Cl | H | F | CH ₃ |
| T1ii.128 | H | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.129 | Br | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1ii.130 | CH ₃ | H | Cl | CH ₃ |
| T1ii.131 | CH ₃ | H | Br | CH ₃ |
| T1ii.132 | Br | H | CH ₃ | CH ₃ |

Ciclo-C3 significa ciclopropilo.

- Tabla 2ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T2ii.001 a T2ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 3ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T3ii.001 a T3ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 4ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T4ii.001 a T4ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es n-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 5ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T5ii.001 a T5ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es i-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 6ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T6ii.001 a T6ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es n-C₃H₇, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 7ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T7ii.001 a T7ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es i-C₄H₉, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 8ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T8ii.001 a T8ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es t-C₄H₉, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 9ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T9ii.001 a T9ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 10ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T10ii.001 a T10ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es ciclopentilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 11ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T11ii.001 a T11ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es ciclohexilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 12ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T12ii.001 a T12ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es 2,2-(CH₃)₂-propilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 13ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T13ii.001 a T13ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es alilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 14ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T14ii.001 a T14ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂-CH=C(CH₃)₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 15ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T15ii.001 a T15ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂-CH=C(Cl)₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 16ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T16ii.001 a T16ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es propargilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 17ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T17ii.001 a T17ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂C≡CCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 18ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T18ii.001 a T18ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 19ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T19ii.001 a T19ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CN, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 20ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T20ii.001 a T20ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 21ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T21ii.001 a T21ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂OCH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 22ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T22ii.001 a T22ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 23ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T23ii.001 a T23ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂OCH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 24ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T24ii.001 a T24ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es oxetan-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- Tabla 25ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T25ii.001 a T25ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 26ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T26ii.001 a T26ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es tetrahidrofuran-3-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 27ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T27ii.001 a T27ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es tetrahidropirán-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 28ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T28ii.001 a T28ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es tetrahidropirán-4-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 29ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T29ii.001 a T29ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CHF₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 30ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T30ii.001 a T30ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂C(O)-CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 31ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T31ii.001 a T31ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂C(O)-CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 32ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T32ii.001 a T32ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH(CH₃)C(O)-CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 33ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T33ii.001 a T33ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es C(CH₃)₂C(O)-CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 34ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T34ii.001 a T34ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es bencilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 35ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T35ii.001 a T35ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es C(O)-CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 36ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T36ii.001 a T36ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es C(O)-OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 37ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T37ii.001 a T37ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es C(O)-ciclopropilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 38ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T38ii.001 a T38ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es C(O)-N(CH₃)₂, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 39ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T39ii.001 a T39ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 40ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T40ii.001 a T40ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 41ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T41ii.001 a T41ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 42ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T42ii.001 a T42ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 43ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T43ii.001 a T43ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es propargilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 44ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T44ii.001 a T44ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 45ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T45ii.001 a T45ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 46ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T46ii.001 a T46ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 47ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T47ii.001 a T47ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- Tabla 48ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T48ii.001 a T48ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es propargilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 49ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T49ii.001 a T49ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 50ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T50ii.001 a T50ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 51ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T51ii.001 a T51ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 52ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T52ii.001 a T52ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 53ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T53ii.001 a T53ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es propargilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 54ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T54ii.001 a T54ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 55ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T55ii.001 a T55ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 56ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T56ii.001 a T56ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 57ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T57ii.001 a T57ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 58ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T58ii.001 a T58ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es propargilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 59ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T59ii.001 a T59ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es bencilo, A es hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 60ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T60ii.001 a T60ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es bencilo, A es CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 61ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T61ii.001 a T61ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es bencilo, A es CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 62ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T62ii.001 a T62ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es bencilo, A es CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 63ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T63ii.001 a T63ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es bencilo, A es propargilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 64ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T64ii.001 a T64ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es ciclobutilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 65ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T65ii.001 a T65ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂CH₂OCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 66ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T66ii.001 a T66ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂O(tetrahidrofuran-2-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 67ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T67ii.001 a T67ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂O(tetrahidropiran-2-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 68ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T68ii.001 a T68ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(oxetan-3-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 69ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T69ii.001 a T69ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(3-metil-oxetan-3-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 70ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T66ii.001 a T66ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(tetrahidrofuran-2-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- Tabla 71ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T71ii.001 a T71ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(tetrahidrofuran-3-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 72ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T72ii.001 a T72ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(tetrahidropiran-2-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 5 Tabla 73ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T73ii.001 a T73ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(tetrahidropiran-3-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 74ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T74ii.001 a T74ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(tetrahidropiran-4-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 10 Tabla 75ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T75ii.001 a T75ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 76ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T76ii.001 a T76ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es alilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 77ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T77ii.001 a T77ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es tetrahidrofuran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 15 Tabla 78ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T78ii.001 a T78ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es hidrógeno, A es tetrahidropiran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 79ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T79ii.001 a T79ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 20 Tabla 80ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T80ii.001 a T80ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es alilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 81ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T81ii.001 a T81ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 82ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T82ii.001 a T82ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₃, A es tetrahidropiran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 25 Tabla 83ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T83ii.001 a T83ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 84ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T84ii.001 a T84ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es alilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 85ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T85ii.001 a T85ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 30 Tabla 86ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T86ii.001 a T86ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂OCH₃, A es tetrahidropiran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 87ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T87ii.001 a T87ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es CH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 35 Tabla 88ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T88ii.001 a T88ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es alilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 89ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T89ii.001 a T89ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es tetrahidrofuran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 90ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T90ii.001 a T90ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₂CH₂OCH₃, A es tetrahidropiran-2-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 40 Tabla 91ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T91ii.001 a T91ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂-ciclobutilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- Tabla 92ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T92ii.001 a T92ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂-ciclopentilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.
- 45 Tabla 93ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T93ii.001 a T93ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂-ciclohexilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 94ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T94ii.001 a T94ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(3-etil-oxetan-3-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 95ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T95ii.001 a T95ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(furan-2-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 5 Tabla 96ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T96ii.001 a T96ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(furan-3-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 97ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T97ii.001 a T97ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂(tetrahidro-tiopiran-4-ilo), G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 10 Tabla 98ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T98ii.001 a T98ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es C(O)-OCH₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

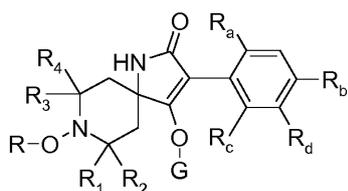
Tabla 99ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T99ii.001 a T99ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂SCH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 100ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T100ii.001 a T100ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂S(O)CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 15 Tabla 101ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T101ii.001 a T101ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es CH₂CH₂S(O)₂CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 102ii: Esta tabla describe los 132 compuestos T102ii.001 a T102ii.132 de la fórmula Ib, en la que R es CH₃, A es 1-metoxi-piperidin-4-ilo, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 1iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T1iii.001 a T1iii.105 de la fórmula Ic:



(Ic),

20

en la que R es CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen a continuación:

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|-----------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------------|
| T1iii.001 | Br | H | H | H |
| T1iii.002 | Cl | H | H | H |
| T1iii.003 | CH ₃ | H | H | H |
| T1iii.004 | CH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| T1iii.005 | OCH ₃ | H | H | H |
| T1iii.006 | Br | Cl | H | H |
| T1iii.007 | Cl | Br | H | H |
| T1iii.008 | Cl | Cl | H | H |
| T1iii.009 | Cl | CH ₃ | H | H |
| T1iii.010 | CH ₃ | Cl | H | H |
| T1iii.011 | CH ₃ | CH ₃ | H | H |
| T1iii.012 | Cl | H | Cl | H |
| T1iii.013 | Cl | H | CH ₃ | H |
| T1iii.014 | Cl | H | CH ₂ CH ₃ | H |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|-----------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| T1iii.015 | Cl | H | OCH ₃ | H |
| T1iii.016 | CH ₃ | H | CH ₃ | H |
| T1iii.017 | CH ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.018 | CH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1iii.019 | CH ₂ CH ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.020 | CH ₂ CH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1iii.021 | OCH ₃ | H | OCH ₃ | H |
| T1iii.022 | Br | H | H | Cl |
| T1iii.023 | Br | H | H | CH ₃ |
| T1iii.024 | Br | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1iii.025 | Cl | H | H | Cl |
| T1iii.026 | Cl | H | H | CH ₃ |
| T1iii.027 | Cl | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1iii.028 | CH ₃ | H | H | Br |
| T1iii.029 | CH ₃ | H | H | Cl |
| T1iii.030 | CH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1iii.031 | CH ₃ | H | H | C ₆ H ₅ |
| T1iii.032 | CH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1iii.033 | CH ₂ CH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1iii.034 | CH ₂ CH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1iii.035 | OCH ₃ | H | H | CH ₃ |
| T1iii.036 | OCH ₃ | H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1iii.037 | Cl | H | Cl | Br |
| T1iii.038 | CH ₃ | H | CH ₃ | Br |
| T1iii.039 | CH ₃ | H | CH ₃ | Cl |
| T1iii.040 | CH ₃ | H | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1iii.041 | Br | Cl | H | CH ₃ |
| T1iii.042 | Br | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1iii.043 | Cl | Cl | H | Cl |
| T1iii.044 | Cl | Br | H | CH ₃ |
| T1iii.045 | Cl | Cl | H | CH ₃ |
| T1iii.046 | Cl | CH ₃ | H | Cl |
| T1iii.047 | Cl | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1iii.048 | CH ₃ | Br | H | CH ₃ |
| T1iii.049 | CH ₃ | Cl | H | CH ₃ |
| T1iii.050 | CH ₃ | CH ₃ | H | CH ₃ |
| T1iii.051 | CH ₃ | CH ₃ | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| T1iii.052 | Br | Br | CH ₃ | H |
| T1iii.053 | Br | Cl | CH ₃ | H |

ES 2 672 903 T3

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|-----------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| T1iii.054 | Br | CH ₃ | Br | H |
| T1iii.055 | Br | CH ₃ | Cl | H |
| T1iii.056 | Cl | Br | CH ₃ | H |
| T1iii.057 | Cl | Cl | Cl | H |
| T1iii.058 | Cl | Cl | CH ₃ | H |
| T1iii.059 | Cl | CH ₃ | Cl | H |
| T1iii.060 | Cl | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.061 | Cl | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1iii.062 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Cl | H |
| T1iii.063 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₃ | H |
| T1iii.064 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.065 | Cl | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1iii.066 | CH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1iii.067 | CH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1iii.068 | CH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1iii.069 | CH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1iii.070 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H |
| T1iii.071 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.072 | CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1iii.073 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₃ | H |
| T1iii.074 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.075 | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1iii.076 | CH ₂ CH ₃ | Br | Br | H |
| T1iii.077 | CH ₂ CH ₃ | Br | Cl | H |
| T1iii.078 | CH ₂ CH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1iii.079 | CH ₂ CH ₃ | Br | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.080 | CH ₂ CH ₃ | Br | OCH ₃ | H |
| T1iii.081 | CH ₂ CH ₃ | Cl | Br | H |
| T1iii.082 | CH ₂ CH ₃ | Cl | Cl | H |
| T1iii.083 | CH ₂ CH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1iii.084 | CH ₂ CH ₃ | Cl | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.085 | CH ₂ CH ₃ | Cl | OCH ₃ | H |
| T1iii.086 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1iii.087 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1iii.088 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.089 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1iii.090 | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H |
| T1iii.091 | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.092 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Br | H |

| No. | R _a | R _b | R _c | R _d |
|-----------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| T1iii.093 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₂ CH ₃ | H |
| T1iii.094 | CH ₂ CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1iii.095 | OCH ₃ | Br | CH ₃ | H |
| T1iii.096 | OCH ₃ | Cl | CH ₃ | H |
| T1iii.097 | OCH ₃ | CH ₃ | Br | H |
| T1iii.098 | OCH ₃ | CH ₃ | Cl | H |
| T1iii.099 | OCH ₃ | CH ₃ | OCH ₃ | H |
| T1iii.100 | OCH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | OCH ₃ | H |
| T1iii.101 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | F |
| T1iii.102 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | Cl |
| T1iii.103 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | Br |
| T1iii.104 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| T1iii.105 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 4-Cl-C ₆ H ₄ |

Tabla 2iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T2iii.001 a T2iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es CH₂CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 3iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T3iii.001 a T3iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es n-C₃H₇, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 5 Tabla 4iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T4iii.001 a T4iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es i-C₃H₇, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 5iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T5iii.001 a T5iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es alilo, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 10 Tabla 6iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T6iii.001 a T6iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es bencilo, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 7iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T7iii.001 a T7iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)-CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 8iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T8iii.001 a T8iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)-CH₂CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 15 Tabla 9iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T9iii.001 a T9iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)-n-C₃H₇, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 10iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T10iii.001 a T10iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)O-CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 20 Tabla 11iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T11iii.001 a T11iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)O-CH₂CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 12iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T12iii.001 a T12iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)O-n-C₃H₇, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 13iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T13iii.001 a T13iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)NH-CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 25 Tabla 14iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T14iii.001 a T14iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)NH-CH₂CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 15iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T15iii.001 a T15iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C(=O)NH-n-C₃H₇, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

- 30 Tabla 16iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T16iii.001 a T16iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es hidrógeno, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 17iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T17iii.001 a T17iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es CH₂-O-CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 18iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T18iii.001 a T18iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es CH₂-O-C₂H₅, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

5 Tabla 19iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T19iii.001 a T19iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es CH₂-O-C₂H₄-O-CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 20iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T20iii.001 a T20iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es hidrógeno, R₁, R₂, R₃ y R₄ son CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

10 Tabla 21iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T21iii.001 a T21iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es CH₃, R₁, R₂, R₃ y R₄ son CH₃, hidrógeno, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

Tabla 22iii: Esta tabla describe los 105 compuestos T22iii.001 a T22iii.105 de la fórmula Ic, en la que R es C₂H₅, R₁, R₂, R₃ y R₄ son CH₃, G es hidrógeno y R_a, R_b, R_c y R_d son como se definen en la Tabla 1.

15 El control de plagas se puede conseguir en una serie de cultivos. Cultivos objetivo adecuados son, en particular, cereales tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera o forrajera; frutos, por ejemplo frutos de pepita, frutos con hueso o frutos blandos tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo fresas, frambuesas o moras; legumbres tales como habas, lentejas, guisantes o soja; cultivos oleaginosos tales como aceite de semillas de colza, mostaza, amapola, olivas, girasoles, coco, ricino, cacao o nueces molidas; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra tales como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras tales como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas o pimientos; Lauraceae tales como aguacate, Cinnamomum o alcanfor; y también tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, la familia del plátano, plantas de látex y ornamentales (tales como plantas de jardín, plantas con flores, arbustos y árboles). Preferiblemente, las plantas de cultivo se seleccionan del grupo que consiste en maíz, trigo, arroz, soja y también plantas ornamentales.

25 Las composiciones de acuerdo con la invención se aplican preferiblemente a cultivos de monocotiledóneas. El término "cultivos" se debe entender como incluyendo también cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas tales como bromoxinilo o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD tales como isoxazoles tales como isoxaflutol y isoxaflortol, y trionas tales como mesotriona y sulcotriona, inhibidores de ALS, por ejemplo sulfonylurea tales como primisulfuron, prosulfuron, trifloxisulfuron, imidazolinonas, triazolopirimidinas, ftalidas y pirimidiloxibenzoatos, inhibidores de ACCasa tales como ácidos ariloxifenoxialcanocarboxílicos y ciclohexadionas, inhibidores de PROTOX tales como difenil-éter, imidas cíclicas, fenil-pirazoles, piridinas y oxadiazoles, inhibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa)), así como inhibidores de la fosfinotricina acetiltransferasa, O-metil transferasa, adenilosuccinato liasa y sintasa, antranilato sintasa, nitrilasa, glifosato oxidorreductasa tal como se describe en las Tablas 1 a 3 del documento US2010/0130561.

35 Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, por métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza (canola) de verano Clearfield®. Ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.

40 El término "cultivos" se debe entender como incluyendo también plantas de cultivos que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas de manera selectiva, tales como se conocen, por ejemplo, de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género Bacillus.

45 Toxinas que se pueden expresar por plantas transgénicas de este tipo incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de Bacillus cereus o Bacillus popilliae; o proteínas insecticidas de Bacillus thuringiensis tales como δ-endotoxinas, p. ej., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), p. ej., Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de bacterias colonizadoras de nematodos, por ejemplo Photorhabdus spp. o Xenorhabdus spp. tales como Photorhabdus luminescens, Xenorhabdus nematophilus.; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispa y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de Streptomyces, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisantes, lectinas de cebada o lectinas campanilla blanca; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, patatina, cistatina, inhibidores de papaína; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP) tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroidoxidasa, ecdiesteroide-UDP-glicosil-transferasa, oxidasas de colesterol, inhibidores de ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de

los canales de iones tales como bloqueadores de canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbena sintasa, bibencil sintasa, quitinasas y glucanasas.

5 En el contexto de la presente invención, han de entenderse por 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, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de forma recombinante por una nueva combinación de diferentes dominios de esas proteínas (véase, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Son conocidas las toxinas truncadas, por ejemplo una Cry1Ab truncada. En el caso de toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina que se produce de forma natural. En tales reemplazos de aminoácidos, secuencias de reconocimiento de proteasas, preferiblemente no presentes de forma natural, se insertan en la toxina tal como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, una secuencia de reconocimiento de catepsina G se inserta en una toxina Cry3A (véase el documento WO 03/018810).

Ejemplos de tales toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

15 Los procedimientos para la preparación de plantas transgénicas de este tipo son generalmente conocidos por la persona experta en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación son conocidos, por ejemplo, a partir de los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

20 La toxina contenida en las plantas transgénicas imparte a las plantas tolerancia a los insectos dañinos. Tales insectos pueden aparecer en cualquier grupo taxonómico de insectos, pero especialmente se encuentran comúnmente en los escarabajos (Coleoptera), insectos de dos alas (Diptera) y mariposas (Lepidoptera).

25 Las plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y que expresan una o más toxinas son conocidas y algunas de ellas están disponibles comercialmente. Ejemplos de tales plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab y una toxina Cry3Bb1); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfotransferasa N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac y una toxina Cry2Ab); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y una toxina Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo barrenador del maíz Bt11 (CB)) y Protecta®.

Ejemplos adicionales de tales cultivos transgénicos son:

35 1. El 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 ha vuelto resistente al ataque por el barrenador europeo del maíz (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

40 2. El 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 ha vuelto resistente al ataque por el barrenador europeo del maíz (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

45 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 ha vuelto resistente a los insectos por la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada por inserción de una secuencia de reconocimiento de catepsina-G-proteasa. La preparación de tales plantas de maíz transgénicas se describe en el documento 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 y tiene resistencia a ciertos insectos Coleoptera.

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.

50 6. Maíz 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz genéticamente modificado para la expresión de la proteína Cry1F para lograr resistencia a determinados insectos lepidópteros y de la proteína PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

7. 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 híbrido cultivadas convencionalmente mediante el cruce de

las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. NK603 x MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium sp.*, que imparte tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también una toxina Cry1Ab obtenida de *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki* que aporta tolerancia a determinados lepidópteros, incluyendo el barrenador europeo del maíz.

- 5 Se debe entender que el término "cultivos" incluye también plantas de cultivos que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva tales como, por ejemplo, las llamadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP, véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225). Se conocen ejemplos de tales sustancias antipatógenas y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas, por ejemplo, a partir de los documentos EP-A-0 392 225, WO 10 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los métodos de producir tales plantas transgénicas son generalmente conocidos por la persona experta en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

- 15 Sustancias antipatógenas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, bloqueadores de los canales de iones tales como bloqueadores de los canales de sodio y calcio, por ejemplo las toxinas virales KP1, KP4 o KP6; estilbeno sintasas; bibencilo sintasas; quitinasas; glucanasas; las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP; véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (véase, p. ej., el documento WO 95/33818) o factores de proteínas o polipéptidos implicados en la defensa de patógenos vegetales (llamados "genes de resistencia a enfermedades de las plantas", tal como se describe en el documento WO 03/000906).

- 20 Las composiciones de acuerdo con la invención son de forma preventiva y/o curativa valiosos ingredientes activos en el campo del control de plagas, incluso a bajas tasas de aplicación, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por las especies de sangre caliente, peces y plantas. Los ingredientes activos actúan contra todas o individuales etapas de desarrollo de plagas animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden Acarina. La actividad insecticida o acaricida de los ingredientes activos 25 puede manifestarse directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, que tiene lugar inmediatamente o sólo después de que haya transcurrido algún tiempo, por ejemplo durante la ecdisis, o indirectamente, por ejemplo en una oviposición y/o tasa de eclosión reducida, una buena actividad que corresponde a una tasa de destrucción (mortalidad) de al menos 50 a 60%.

- 30 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden utilizar para combatir y controlar infestaciones de plagas de insectos tales como Lepidoptera, Diptera, Hemiptera, Thysanoptera, Orthoptera, Dictyoptera, Coleoptera, Siphonaptera, Hymenoptera e Isoptera, y también otras plagas de invertebrados, por ejemplo, plagas de ácaros, nematodos y moluscos. A los insectos, ácaros, nematodos y moluscos se les alude colectivamente en lo que sigue como plagas. Las plagas que pueden ser combatidas y controladas mediante el uso de los compuestos utilizados de manera inventiva incluyen aquellas plagas asociadas con la agricultura (término que incluye el desarrollo de cultivos 35 para productos alimenticios y de fibras), la horticultura y la cría de animales, animales de compañía, la silvicultura y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como frutos, granos y madera); aquellas plagas asociadas con el daño de estructuras hechas por el hombre y la transmisión de enfermedades del hombre y los animales; y también plagas molestas (tales como moscas).

- 40 Ejemplos de especies de plagas que pueden ser controladas por las composiciones de acuerdo con la invención incluyen: *Myzus persicae* (pulgón), *Aphis gossypii* (pulgón), *Aphis fabae* (pulgón), *Lygus* spp. (cápsides), *Dysdercus* spp. (cápsides), *Nilaparvata lugens* (saltahojas), *Nephotettix cincticeps* (chicharra), *Nezara* spp. (chinchas hediondas), *Euschistus* spp. (chinchas hediondas), *Leptocorisa* spp. (chinchas hediondas), *Frankliniella occidentalis* (arañuelas), *Thrips* spp. (arañuelas), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata de Colorado), *Anthonomus grandis* gorgojo del algodón, *Aonidiella* spp. (cochinillas), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Bemisia tabaco* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (barrenador europeo del maíz), *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra), *Heliothis virescens* (gusano cogollero del tabaco), *Helicoverpa armigera* (gusano del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano del algodón), *Sylepta derogata* (enrollador de las hojas del algodón), *Pieris brassicae* (mariposa blanca), *Plutella xylostella* (polilla dorso de diamante), *Agrotis* spp. (gusanos cortadores), *Chilo suppressalis* (barrenador del tallo del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortiocetes terminifera* (langosta), *Diabrotica* spp. (gusanos de la raíz), 50 *Panonychus ulmi* (ácaro rojo europeo), *Panonychus citri* (ácaro rojo de cítricos), *Tetranychus urticae* (araña roja bimaclada), *Tetranychus cinnabarinus* (araña roja carmín), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro de cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaros anchos), *Brevipalpus* spp. (ácaros planos), *Boophilus microplus* (garrapata del ganado), *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), *Liriomyza* spp. (minador de las hojas), *Musca domestica* (mosca común), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucilia* spp. (moscas), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta americana* (cucaracha), *Blatta orientalis* (cucaracha), termitas de la Mastotermitidae (por ejemplo *Mastotermes* spp.), la Kalotermitidae (por ejemplo *Neotermes* spp.), la Rhinotermitidae (por ejemplo *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus* y *R. santonensis*) y las Termitidae (por ejemplo, *Globitermes sulphureus*), *Solenopsis geminata* (hormiga del fuego), *Monomorium pharaonis* (hormiga del faraón) 60 *Damalinea* spp. y *Linognathus* spp. (piojos mordedores y chupadores), *Meloidogyne* spp. (nematodos de los nudos

de la raíz), *Globodera* spp. y *Heterodera* spp. (nematodos del quiste), *Pratylenchus* spp. (nematodos de las lesiones), *Rhodopholus* spp. (nematodos barrenadores del plátano), *Tylenchulus* spp. (nematodos de los cítricos), *Haemonchus contortus* (gusano polo barbero), *Caenorhabditis elegans* (ascáride del vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nematodos gastrointestinales) y *Deroceras reticulatum* (babosa).

5 Ejemplos de las plagas anteriormente citadas son:

del orden *Acarina*, por ejemplo,

Acalitus spp, Aculus spp, Acaricalus spp, Aceria spp, Acarus siro, Amblyomma spp., Argas spp., Boophilus spp., Brevipalpus spp., Bryobia spp, Calipitimerus spp., Chorioptes spp., Dermanyssus gallinae, Dermatophagoides spp, Eotetranychus spp, Eriophyes spp., Hemitarsonemus spp, Hyalomma spp., Ixodes spp., Olygonychus spp, Ornithodoros spp., Polyphagotarsonne latus, Panonychus spp., Phyllocoptruta oleivora, Phytionemus spp., Polyphagotarsonemus spp., Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus spp., Tarsonemus spp. y Tetranychus spp.;

del orden *Anoplura*, por ejemplo,

Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., péñfigo spp.y Phylloxera spp.;

15 del orden *Coleoptera*, por ejemplo,

Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis, Anthonomus spp., Aphodius spp., Astylus atromaculatus, Ataenius spp., Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, Cerotoma spp., Conoderus spp., Cosmopolites spp., Cotinis nitida, Curculio spp., Cyclocephala spp., Dermestes spp., Diabrotica spp., Diloboderus abderus, Epilachna spp., Eremnus spp., Heteronychus arator, Hypothenemus hampei, Lagria vilosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus spp., Liogenys spp., Maecolaspis spp., Maladera castanea, Megascelis spp., Meligethes aeneus, Melolontha spp., Myochrous armatus, Oryzaephilus spp., Otiorhynchus spp., Phyllophaga spp., Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes spp., Rhyssomatus aubtilis, Rhizopertha spp., Scarabeidae, Sitophilus spp., Sitotroga spp., Somaticus spp., Sphenophorus spp., Sternechus subsignatus, Tenebrio spp., Tribolium spp. y Trogoderma spp.;

del orden *Diptera*, por ejemplo,

25 Aedes spp., Anopheles spp., Antherigona soccata, Bactrocea oleae, Bibio hortulanus, Bradysia spp., Calliphora erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Culex spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Delia spp., Drosophila melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Geomyza tripunctata, Glossina spp., Hypoderma spp., Hyppobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis spp., Rivelia quadrifasciata, Scatella spp., Sciara spp., Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp. y Tipula spp.;

Del orden *Hemiptera*, por ejemplo,

35 Acanthocoris scabrator, Acrosternum spp., Adelphocoris lineolatus, Amblypelta nitida, Bathycoelia thalassina, Blissus spp., Cimex spp., Clavigralla tomentosicollis, Creontiades spp, Distantiella theobroma, Dichelops furcatus, Dysdercus spp., Edesa spp., Euchistus spp., Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys, Horcias nobilellus, Leptocoris spp., Lygus spp., Margarodes spp., Murgantia histrionic, Neomegalotomus spp., Nesidiocoris tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus insularis, Piesma spp., Piezodorus spp., Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophara spp., Thyanta spp., Triatoma spp., Vatica illudens;

40 Acyrthosium pisum, Adalges spp., Agalliana ensigera, Agonosцена targionii, Aleurodicus spp., Aleurocanthus spp., Aleurolobus barodensis., Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes brassicae, Amarasca biguttula, Amritodus atkinsoni, Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp., Aulacorthum solani, Bactericera cockerelli, Bemisia spp., Brachycaudus spp., Brevicoryne brassicae, Cacopsylla spp., Cavariella aegopodii Scop., Ceroplaster spp., Chrysomphalus aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Cicadella spp, Cofana spectra, Cryptomyzus spp., Cicadulina spp, Coccus hesperidum, Dalbulus maidis, Dialeurodes spp., Diaphorina citri, Diuraphis noxia, Dysaphis spp., Empoasca spp., Eriosoma larigerum, Erythroneura spp., Gascardia spp., Glycaspis brimblecombei, Hyadaphis pseudobrassicae, Hyaloptera spp., Hyperomyzus pallidus, clypealis Idioscopus, Jacobiasca lybica, Laodelphax spp., Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Lopaphis erysimi, Lyogenys maidis, Macrosiphum spp., Mahanarva spp., Metcalfa pruinosa, Metopolophium dirhodum, Myndus crudus, Myzus spp., Neotoxoptera sp, Nephotettix spp., Nilaparvata spp., Nippolachnus piri Mats, Odonaspis ruthae, Oregma lanigera Zehnter, Parabemisia myricae, Paratrioza cockerelli, Parlatoria spp., Pemphigus spp., Peregrinus maidis, Perkinsiella spp., Phorodon humuli, Phylloxera spp, Planococcus spp., Pseudaulacaspis spp., Pseudococcus spp., Pseudatomoscelis seriatus, Psylla spp., Pulvinaria aethiopica, Quadraspidiotus spp., Quesada gigas, Recilia dorsalis, Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizaphis spp., Sitobion spp., Sogatella furcifera, Spissistilus festinus, Tarophagus Proserpina, Toxoptera spp, Trialeurodes spp, Tridiscus sporoboli, Trionymus spp, Trioza erytrae , Unaspis citri, Zyginia flammigera, Zyginidia scutellaris;del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,

Acromyrmex, Arge spp, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Diprionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp., Pogonomyrmex spp, Slenopsis invicta, Solenopsis spp. y Vespa spp.;

del orden *Isoptera*, por ejemplo,

- 5 Coptotermes spp, Cornitermes cumulans, Incisitermes spp, Macrotermes spp, Mastotermes spp, Microtermes spp, Reticulitermes spp.; Solenopsis geminate,

del orden *Lepidoptera*, por ejemplo,

- 10 Acleris spp., Adoxophyes spp., Aegeria spp., Agrotis spp., Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatalis, Archips spp., Argyresthia spp, Argyrotaenia spp., Autographa spp., Bucculatrix thurberiella, Busseola fusca, Cadra cautella, Carposina nipponensis, Chilo spp., Choristoneura spp., Chrysoteuchia topiaria, Clysia ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochylis spp., Coleophora spp., Colias lesbia, Cosmophila flava, Crambus spp, Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia leucotreta, Cydalima perspectalis, Cydia spp., Diaphania perspectalis, Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias spp., Eldana saccharina, Ephestia spp., Epinotia spp, Estigmene acrea, Etiella zinckinella, Eucosma spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Feltia jaculiferia, Grapholita spp., Hedya nubiferana, Heliothis spp., Hellula undalis, Herpetogramma spp, Hyphantria cunea, Keiferia lycopersicella, Lasmopalpus lignosellus, Leucoptera scitella, Lithocollethis spp., Lobesia botrana, Loxostege bifidalis, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma spp., Mamestra brassicae, Manduca sexta, Mythimna spp, Noctua spp, Operophtera spp., Orniodes indica, Ostrinia nubilalis, Pammene spp., Pandemis spp., Panolis flammea, Papaipema nebris, Pectinophora gossypiella, Perileucoptera coffeella, Pseudaletia unipuncta, Phthorimaea operculella, Pieris rapae, Pieris spp., Plutella xylostella, Prays spp., Pseudoplusia nu, Rachiplusia nu, Richia albicosta, Scirpophaga spp., Sesamia spp., Sparganothis spp., Spodoptera spp., Sylepta derogate, Synanthedon spp., Thaumetopoea spp., Tortrix spp., Trichoplusia ni , Tuta absoluta, e Yponomeuta spp.;

del orden *Mallophaga*, por ejemplo,

Damalinea spp. y Trichodectes spp.;

- 25 del orden *Orthoptera*, por ejemplo,

Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., Neocurtilla hexadactyla, Periplaneta spp. , Scapteriscus spp, y Schistocerca spp.;

del orden *Psocoptera*, por ejemplo,

Liposcelis spp.;

- 30 del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,

Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. y Xenopsylla cheopis;

del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,

Calliothrips phaseoli, Frankliniella spp., Heliothrips spp, Hercinothrips spp., Parthenothrips spp, Scirtothrips aurantii, Sericothrips variabilis, Taeniothrips spp., Thrips spp;

- 35 del orden *Thysanura*, por ejemplo,

Lepisma saccharina.

- 40 Los ingredientes activos según la invención se pueden utilizar para controlar, es decir, para reprimir o destruir plagas del tipo mencionado anteriormente que se producen, en particular, en plantas, especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, en horticultura y en bosques, o en órganos, tales como frutos, flores, follaje, tallos, tubérculos o raíces de dichas plantas, y en algunos casos incluso los órganos de la planta que se forman en un momento posterior permanecen protegidos contra estas plagas.

- 45 Cultivos diana adecuados son, en particular, cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera o forrajera; frutos, por ejemplo frutos de pepita, frutos con hueso o frutos blandos tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo fresas, frambuesas o moras; legumbres tales como habas, lentejas, guisantes o soja; cultivos oleaginosos tales como aceite de semillas de colza, mostaza, amapola, olivas, girasoles, coco, ricino, cacao o nueces molidas; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra tales como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras tales como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas o pimientos; Lauraceae tales como aguacate, Cinnamomum o alcanfor; y también tabaco,

nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, la familia del plátano, plantas de látex y ornamentales.

5 Dependiendo de las especies vegetales o variedades vegetales, su localización y condiciones de crecimiento (suelos, clima, periodo de vegetación, alimentación), el tratamiento de acuerdo con la invención también puede dar lugar a efectos súper-aditivos. Así, por ejemplo, son posibles la reducción de las tasas de aplicación y/o ampliaciones del espectro de actividad y/o un aumento en la actividad de las composiciones de acuerdo con la invención y composiciones que conducen a un mejor crecimiento de las plantas, una tolerancia incrementada frente a temperaturas altas o bajas, una tolerancia incrementada a la sequía o al contenido de agua o sal del suelo, rendimiento de floración incrementado, una más fácil recolección de la maduración acelerada, mayores rendimientos de cosecha, mejor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos recolectados, mejor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados, que superan los efectos que realmente se esperaban.

15 Los compuestos de fórmula I y reguladores del crecimiento vegetal se aplican generalmente en forma de composiciones tales como concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, soluciones directamente pulverizables o diluibles, pastas extensibles, emulsiones diluidas, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, polvos espolvoreables, gránulos o encapsulaciones en sustancias poliméricas, que comprenden - al menos - uno de los ingredientes activos de acuerdo con la invención y que han de ser seleccionados para satisfacer los objetivos pretendidos y las circunstancias imperantes.

20 En estas composiciones, el ingrediente activo se emplea en forma pura, un ingrediente activo sólido, por ejemplo, en un tamaño de partícula específico, o, preferiblemente, junto con - al menos - uno de los auxiliares utilizados convencionalmente en la técnica de formulación tales como extendedores, por ejemplo disolventes o soportes sólidos, o tales como compuestos tensioactivos (surfactantes).

25 Ejemplos de disolventes adecuados son: hidrocarburos aromáticos no hidrogenados o parcialmente hidrogenados, preferentemente las fracciones C8 a C12 de alquilbencenos tales como mezclas de xilenos, naftalenos alquilados o tetrahidronaftaleno, hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos tales como parafinas o ciclohexano, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol, glicoles y sus éteres y ésteres tales como propilenglicol, dipropilenglicol-éter, etilenglicol o etilenglicol-monometil-éter o etilenglicol-monoetil-éter, cetonas tales como ciclohexanona, isoforona o diacetona alcohol, disolventes fuertemente polares tales como N-metilpirrolid-2-ona, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida, agua, aceites vegetales no epoxidados o epoxidados tales como aceite de colza, de ricino, de coco o de soja no epoxidado o epoxidado, y aceites de silicona.

30 Soportes sólidos que se utilizan, por ejemplo, para polvos espolvoreables y dispersables son, por regla general, minerales naturales molidos tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. Para mejorar las propiedades físicas, también es posible añadir sílices altamente dispersas o polímeros absorbentes altamente dispersos. Soportes adsorbentes en partículas adecuados para gránulos son tipos porosos tales como piedra pómez, arenilla de ladrillo, sepiolita o bentonita, y materiales de soporte no absorbentes adecuados son calcita o arena. Además, un gran número de materiales granulados de naturaleza inorgánica u orgánica puede utilizarse, en particular, dolomita o residuos vegetales triturados.

35 Compuestos tensioactivos adecuados son, dependiendo del tipo del ingrediente activo a formular, tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos o mezclas de tensioactivos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. Los tensioactivos mencionados a continuación sólo deben considerarse como ejemplos; un gran número de tensioactivos adicionales que se utilizan convencionalmente en la técnica de la formulación y adecuados de acuerdo con la invención se describen en la bibliografía pertinente.

40 Tensioactivos no iónicos adecuados son, especialmente, derivados de poliglicol-éter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos de ácidos grasos saturados o insaturados o de alquil-fenoles que pueden contener aproximadamente 3 a aproximadamente 30 grupos de glicol-éter y aproximadamente 8 a aproximadamente 20 átomos de carbono en el radical hidrocarbonado (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 poli(óxido de etileno) solubles en agua con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol o alquil-polipropilenglicol que tienen de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena de alquilo y aproximadamente 20 a aproximadamente 250 grupos de etilenglicol-éter y aproximadamente 10 a aproximadamente 100 grupos de propilenglicol-éter. Normalmente, los compuestos mencionados anteriormente contienen 1 a aproximadamente 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos que se pueden mencionar son nonilfenoxipoliétoxietanol, poliglicol-éter de aceite de ricino, aductos de polipropilenglicol/poli(óxido de etileno), tributilfenoxipoliétoxietanol, polietilenglicol u octilfenoxipoliétoxietanol. También son adecuados ésteres de ácidos grasos de polioxiétilen-sorbitán tales como trioleato de polioxiétilen-sorbitán.

55 Los tensioactivos catiónicos son, especialmente, sales de amonio cuaternario que generalmente tienen al menos un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C como sustituyentes y como sustituyentes adicionales radicales alquilo inferior (no halogenados o halogenados) o hidroxialquilo o bencilo. Las sales están

preferiblemente en forma de haluros, metilsulfatos o etilsulfatos. Ejemplos son cloruro de esteariltrimetilamonio y bromuro de bencilbis(2-cloroetil)etilamonio.

Ejemplos de tensioactivos aniónicos adecuados son jabones solubles en agua o compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Ejemplos de jabones adecuados son las sales alcalinas, alcalinotérricas o de amonio (no sustituido o sustituido) de ácidos grasos que tienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos de C tales como las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que se pueden obtener, por ejemplo, de aceite de coco o de talloil; mención también se debe hacer a los tauratos metílicos de ácidos grasos. Sin embargo, se utilizan más frecuentemente los tensioactivos sintéticos, en particular sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o sulfonatos de alquilarilo. Como regla, los sulfonatos grasos y sulfatos grasos están presentes como sales de alcalinas, alcalinotérricas o de amonio (sustituido o no sustituido) y tienen generalmente un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C, alquilo también debe entenderse como incluyendo el resto alquilo de los radicales acilo; ejemplos que se pueden mencionar son las sales de sodio o calcio de ácido lignosulfónico, del éster dodecilsulfúrico o de una mezcla de sulfato de alcohol graso preparada a partir de ácidos grasos naturales. Este grupo también incluye las sales de los ésteres sulfúricos y ácidos sulfónicos de aductos de alcoholes grasos/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados contienen preferiblemente 2 grupos sulfonilo y un radical ácido graso de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamonio de ácido decilbencenosulfónico, de ácido dibutilnaftalenosulfónico o de un condensado de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son posibles, además, fosfatos adecuados tales como sales del éster fosfórico de un p-nonilfenol/(4-14) aducto de óxido de etileno, o fosfolípidos. Fosfatos adecuados adicionales son tris-ésteres de ácido fosfórico con alcoholes alifáticos o aromáticos y/o bis-ésteres de ácidos alquil-fosfónicos con alcoholes alifáticos o aromáticos, que son un adyuvante tipo aceite de alto rendimiento. Estos tris-ésteres se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO0147356, WO0056146, EP-A-0579052 o EP-A-1018299 o se encuentran disponibles comercialmente bajo su nombre químico. Tris-ésteres de ácido fosfórico preferidos para su uso en las nuevas composiciones son fosfato de tris-(2-etilhexilo), fosfato de tris-n-octilo y fosfato de tris-butoxietilo, en donde fosfato de tris-(2-etilhexilo) es el más preferido. Bis-ésteres de ácidos alquil-fosfónicos adecuados son fosfonato de bis-(2-etilhexil)-(2-etilhexilo), fosfonato de bis-(2-etilhexil)-(n-octilo), fosfonato de dibutil-butilo y fosfonato de bis(2-etilhexil)-tripropileno, en donde fosfonato de bis-(2-etilhexil)-(n-octilo) se prefiere particularmente.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir preferiblemente, además, un aditivo que comprende un aceite de origen vegetal o animal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites y derivados de aceite. La cantidad de aditivo de aceite utilizado en la composición de acuerdo con la invención es generalmente de 0,01 a 10%, basado en la mezcla de pulverización. Por ejemplo, el aditivo de aceite puede añadirse al tanque de pulverización en la concentración deseada después de haber preparado la mezcla de pulverización. Aditivos de aceite preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo aceite de semilla de colza tal como ADIGOR® y MERO®, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado tal como AMIGO® (Rhône-Poulenc Canada Inc.), ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo los derivados metílicos, o un aceite de origen animal tal como aceite de pescado o sebo de vaca. Un aditivo preferido contiene, por ejemplo, como componentes activos esencialmente 80% en peso de ésteres alquílicos de aceites de pescado y 15% en peso de aceite de colza metilado, y también 5% en peso de emulsionantes y modificadores del pH. Aditivos de aceite especialmente preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C₈-C₂₂, especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, siendo importantes, por ejemplo, los ésteres metílicos de ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico. Esos ésteres son conocidos como laurato de metilo (CAS-111-82-0), palmitato de metilo (CAS-112-39-0) y oleato de metilo (CAS-112-62-9). Un derivado de éster metílico de ácido graso preferido es Emery® 2230 y 2231 (Cognis GmbH). Esos y otros derivados del petróleo también se conocen de Compendium of Herbicide Adjuvants, 5ª edición, Southern Illinois University, 2000. Además, los ácidos grasos alcoxilados se pueden utilizar como aditivos en las composiciones de la invención, así como aditivos a base de polimetilsiloxano, que han sido descritos en el documento WO08/037373.

La aplicación y acción de los aditivos de aceite pueden mejorarse aún más combinándolos con sustancias tensioactivas tales como tensioactivos no iónicos, aniónicos o catiónicos. Ejemplos de tensioactivos aniónicos, no iónicos y catiónicos adecuados se listan en las páginas 7 y 8 del documento WO 97/34485. Sustancias tensioactivas preferidas son los tensioactivos aniónicos del tipo de bencilsulfonato de dodecilo, especialmente las sales de calcio de los mismos, y también tensioactivos no iónicos del tipo etoxilato de alcohol graso. Se da especial preferencia a alcoholes grasos C₁₂-C₂₂ etoxilados que tienen un grado de etoxilación de 5 a 40. Ejemplos de tensioactivos disponibles comercialmente son los tipos Genapol (Clariant AG). También se prefieren los tensioactivos de silicona, especialmente heptametiltrisiloxanos modificados con poli(óxido de alquilo), que están disponibles comercialmente, p. ej., como Silwet L-77®, y también tensioactivos perfluorados. La concentración de sustancias tensioactivas con relación al aditivo total es generalmente de 1 a 30% en peso. Ejemplos de aditivos de aceite que consisten en mezclas de aceites o aceites minerales o derivados de los mismos con tensioactivos son Edenor ME SU®, Turbocharge® (Syngenta AG, CH) y Actipron® (BP Oil UK Limited, GB).

Dichas sustancias tensioactivas también pueden utilizarse en las formulaciones solas, es decir, sin aditivos de aceite.

Además de ello, la adición de un disolvente orgánico a la mezcla aditivo de aceite/tensioactivo puede contribuir a una mejora adicional de la acción. Disolventes adecuados son, por ejemplo, Solvesso® (ESSO) y Aromatic Solvent® (Exxon Corporation). La concentración de tales disolventes puede ser de 10 a 80% en peso del peso total. Dichos aditivos de aceite, que pueden estar en mezcla con disolventes, se describen, por ejemplo, en el documento US-A-4 834 908. Un aditivo de aceite disponible comercialmente descrito en ese documento se conoce con el nombre de MERGE® (BASF Corporation). Un aditivo de aceite adicional, que se prefiere de acuerdo con la invención, es SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada).

Además de los aditivos de aceite mencionados anteriormente, con el fin de mejorar la actividad de las composiciones de acuerdo con la invención, también es posible para formulaciones de alquilpirrolidonas, (p. ej., Agrimax®) a añadir a la mezcla de pulverización. También se pueden utilizar formulaciones de látices sintéticos tales como, por ejemplo, poliacrilamida, compuestos de polivinilo o poli-1-p-menteno (p. ej., Bond®, Courier® o Emerald®). Disoluciones que contienen ácido propiónico, por ejemplo Eurogkem Pen-e-trate®, también se pueden mezclar en la mezcla de pulverización como agentes potenciadores de la actividad.

Como regla, las composiciones comprenden de 0,1 a 99%, especialmente de 0,1 a 95%, de ingrediente activo de la fórmula I y 1 a 99,9%, especialmente de 5 a 99,9%, de al menos un adyuvante sólido o líquido, siendo posible, como norma, que 0 a 25%, especialmente 0,1 a 20%, de la composición sean tensioactivos (% en cada caso significa por ciento en peso). Mientras que las composiciones concentradas tienden a ser preferidas para los bienes comerciales, el consumidor final, como regla, utiliza composiciones diluidas que tienen concentraciones sustancialmente inferiores de ingrediente activo.

Las composiciones también pueden comprender auxiliares sólidos o líquidos adicionales tales como estabilizantes, por ejemplo aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidado), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes de pegajosidad; fertilizantes, en particular, fertilizantes que contienen nitrógeno tales como los nitratos de amonio y urea tal como se describe en el documento WO08/017388, que pueden potenciar la eficacia de los compuestos de la invención; u otros ingredientes activos para lograr efectos específicos, por ejemplo sales de amonio o de fosfonio, en particular haluros, (hidrógeno)sulfatos, nitratos, (hidrógeno)carbonatos, citratos, tartratos, formiatos y acetatos, tal como se describe en los documentos WO07/068427 y WO07/068428, que también pueden potenciar la eficacia de los compuestos de la invención y que se pueden utilizar en combinación con potenciadores de la penetración tales como ácidos grasos alcoxilados; bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores vegetales, moluscicidas o herbicidas.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida per se, en ausencia de auxiliares, por ejemplo por molienda, tamizado y/o compresión de un ingrediente activo sólido y en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo mezclando íntimamente y/o triturando el ingrediente activo con el auxiliar (los auxiliares). Estos procedimientos para la preparación de las composiciones y el uso de los compuestos I para la preparación de estas composiciones también son un objeto de la invención.

En otro aspecto la presente invención proporciona un método para combatir y controlar plagas, que comprende tratar las plagas o el lugar de las plagas o la planta susceptible de ser atacada por una plaga con una cantidad eficaz como insecticida, nematocida o moluscicida de una composición de acuerdo con esta invención.

Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos de control de plagas del tipo mencionado anteriormente tales como pulverización, atomización, espolvoreo, aplicación a brocha, recubrimiento, dispersión o vertido - que han de seleccionarse para satisfacer los objetivos previstos de las circunstancias imperantes - y el uso de las composiciones para controlar plagas son otros objetos de la invención. Tasas típicas de concentración son entre 0,1 y 1000 ppm, preferiblemente entre 0,1 y 500 ppm, de ingrediente activo. La tasa de aplicación por hectárea es generalmente 1 a 2000 g de ingrediente activo por hectárea, en particular de 10 a 1000 g/ha, preferiblemente de 10 a 600 g/ha.

Un método preferido de aplicación en el campo de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar la frecuencia y tasa de aplicación para que coincida con el peligro de infestación con la plaga en cuestión. Alternativamente, el ingrediente activo puede llegar a las plantas a través del sistema radicular (acción sistémica), empapando el lugar de las plantas con una composición líquida o incorporando el ingrediente activo en forma sólida en el lugar de las plantas, por ejemplo en el suelo, por ejemplo en forma de gránulos (aplicación al suelo). En el caso de cultivos de arrozales tales gránulos pueden dosificarse en el arrozal anegado.

Las composiciones de acuerdo con la invención son también adecuadas para la protección del material de propagación vegetal, por ejemplo semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación puede tratarse con las composiciones antes de la plantación, por ejemplo la semilla se puede tratar antes de la siembra. Alternativamente, las composiciones se pueden aplicar a las semillas de los granos (revestimiento), ya sea empapando los granos en una composición líquida o aplicando una capa de una composición sólida. También es posible aplicar las composiciones cuando el

material de propagación se planta en el sitio de aplicación, por ejemplo en el surco de la semilla durante la perforación. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación vegetal y el material de propagación vegetal, así tratado, son objetos adicionales de la invención.

5 Métodos adicionales de aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención comprenden la aplicación por goteo sobre el suelo, la inmersión de partes de plantas tales como raíces, bulbos o tubérculos empapando el suelo, así como inyección en el suelo. Estos métodos son conocidos en la técnica.

10 Con el fin de aplicar una composición de acuerdo con la invención como un insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida a una plaga, un lugar de la plaga, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga, un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, se formulan generalmente en una composición que incluye, además del compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, un diluyente o soporte inerte adecuado y, opcionalmente, un adyuvante de formulación en forma de un agente tensioactivo (SFA) tal como se describe en esta memoria o, por ejemplo, en el documento EP-B-1062217. Los SFAs son productos químicos que son capaces de modificar las propiedades de una interfaz (por ejemplo, interfaces líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión interfacial y conduciendo, así, a cambios en otras propiedades (por ejemplo dispersión, emulsificación y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto las formulaciones sólidas como líquidas) comprendan, en peso, 0,0001 a 95%, más preferiblemente de 1 a 85%, por ejemplo 5 a 60%, de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal. La composición se utiliza generalmente para el control de plagas de tal modo que un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, se aplica a una tasa de 0,1 g to10 kg por hectárea, preferiblemente de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferiblemente de 1 g a 1 kg por hectárea.

20 Cuando se utiliza en un tratamiento de semillas, un compuesto de fórmula I se utiliza a una tasa de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo 0,001 g o 0,05 g), preferiblemente 0,005 g a 10 g, más preferiblemente 0,005 g a 4 g, por kilogramo de semilla.

25 Las composiciones se pueden elegir de un cierto número de tipos de formulación, incluyendo polvos espolvoreables (DP), polvos solubles (SP), gránulos solubles en agua (SG), gránulos dispersables en agua (WG), polvos humectables (WP), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles con aceite (OL), líquidos de volumen ultra bajo (UL), concentrados emulsionables (EC), concentrados dispersables (DC), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), micro-emulsiones (ME), concentrados en suspensión (SC), concentrado en suspensión basado en aceite (OD), aerosoles, formulaciones de nebulización/humo, suspensiones de cápsulas (CS) y formulaciones de tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegido en cualquier caso dependerá del fin particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula I y, opcionalmente, del regulador del crecimiento vegetal.

30 Los polvos espolvoreables (DP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, tiza, tierras de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros soportes sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla a un polvo fino.

35 Los polvos solubles (SP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, con una o más sales solubles en agua inorgánicas (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tales como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. Después, la mezcla se muele a un polvo fino. Composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos solubles en agua (SG).

40 Los polvos humectables (WP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, con uno o más diluyentes o soportes sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferiblemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. Después, la mezcla se muele a un polvo fino. Composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos dispersables en agua (WG).

45 Los gránulos (GR) pueden formarse ya sea por granulación de una mezcla de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, y uno o más diluyentes o soportes sólidos en polvo, o a partir de gránulos en blanco pre-conformados mediante la absorción de un compuesto de fórmula I (o una disolución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra de batán, kieselguhr, tierras de diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de fórmula I (o una disolución del mismo, en un agente adecuado) en un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos, sulfatos o fosfatos minerales) y secando si es necesario. Los agentes que se utilizan comúnmente para ayudar a la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adherentes (tales como poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes

vinílicos), dextrinas, azúcares y aceites vegetales). Uno o más de otros aditivos también pueden incluirse en los gránulos (por ejemplo un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

5 Los concentrados dispersables (DC) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal en agua o en un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o glicol-éter. Estas disoluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo para mejorar la dilución en agua o evitar la cristalización en un tanque de pulverización).

10 Los concentrados emulsionables (EC) o emulsiones de aceite en agua (EW) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, en un disolvente orgánico (que contiene opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Disolventes orgánicos adecuados para uso en ECs incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca comercial registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o butanol), N-alquilpirrolidonas (tales como N-metilpirrolidona o N-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácido graso C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto de CE puede emulsionar espontáneamente tras la adición a agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por pulverización a través de un equipo apropiado. La preparación de un EW implica obtener un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, ya sea como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, se puede fundir a una temperatura razonable, típicamente por debajo de 70°C) o en disolución (disolviéndolo en un disolvente apropiado) y luego emulsionando el líquido resultante o la disolución en agua que contiene uno o más SFAs, bajo alto cizallamiento, para producir una emulsión. Disolventes adecuados para uso en EWs incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos apropiados que tienen una baja solubilidad en agua.

25 Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más SFAs, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, está presente inicialmente en el agua o la mezcla disolvente/SFA. Disolventes adecuados para uso en MEs incluyen los descritos anteriormente en esta memoria para uso en ECs o en EWs. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua, o un sistema de agua en aceite (sistema presente que puede ser determinado por medidas de conductividad) y puede ser adecuado para mezclar plaguicidas solubles en agua y insolubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para dilución en agua, ya sea permaneciendo como una microemulsión o formando una emulsión convencional de aceite en agua.

35 Los concentrados en suspensión (SC) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal. Los SCs se pueden preparar por molienda en bolas o perlas del compuesto sólido de fórmula I en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Uno o más agentes humectantes pueden incluirse en la composición y un agente de suspensión puede ser incluido para reducir la velocidad a la que las partículas se depositan. Alternativamente, un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, pueden molerse en seco y añadirse a agua, conteniendo los agentes descritos anteriormente en esta memoria, para producir el producto final deseado.

40 Concentrado en suspensión basado en aceite (OD) se puede preparar de manera similar mediante la suspensión de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, en un fluido orgánico (por ejemplo, al menos un aceite mineral o aceite vegetal). El OD puede comprender, además, al menos un promotor de la penetración (por ejemplo, un etoxilato de alcohol o un compuesto relacionado), al menos un tensioactivo no iónico y/o al menos un tensioactivo aniónico y, opcionalmente, al menos un aditivo del grupo de los emulsionantes, agentes inhibidores de la espuma, conservantes, antioxidantes, colorantes y/o materiales de relleno inertes. Un OD está destinado y es adecuado para la dilución con agua antes de su uso para producir una disolución de pulverización con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por pulverización a través de un equipo apropiado.

45 Formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula I y regulador del crecimiento vegetal y un propulsor adecuado (por ejemplo *n*-butano). Un compuesto de fórmula I y un regulador del crecimiento vegetal también se puede disolver o dispersar en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible en agua, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para uso en bombas no presurizadas, accionadas a mano de pulverización.

55 Un compuesto de fórmula I y el regulador del crecimiento vegetal se pueden mezclar en estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contiene el compuesto.

5 Suspensiones de cápsulas (CS) se pueden preparar de una manera similar a la preparación de formulaciones EW, pero con una etapa de polimerización adicional de modo que se obtiene una dispersión acuosa de gotitas de aceite, en la que cada una de las gotitas de aceite está encapsulada por una envuelta polimérica y contiene un compuesto de fórmula I y, opcionalmente el regulador del crecimiento vegetal y, opcionalmente, un soporte o diluyente para el mismo. La envuelta polimérica se puede producir mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un proceso de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal, y se pueden utilizar para el tratamiento de semillas. Un compuesto de fórmula I y regulador del crecimiento vegetal también se pueden formular en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

10 Un compuesto de fórmula I y el regulador del crecimiento vegetal también se pueden formular para su uso como un tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición en polvo, incluyendo un polvo para el tratamiento de semillas secas (DS), un polvo soluble en agua (SS) o un polvo dispersable en agua para el tratamiento en suspensión (WS), o como una composición líquida, incluyendo un concentrado fluido (FS), una disolución (LS) o una suspensión de cápsulas (CS). Las preparaciones de composiciones DS, SS, WS, FS y LS son muy similares, respectivamente, a las de composiciones DP, SP, WP, SC, OD y DC descritas anteriormente. Las composiciones para el tratamiento de semillas pueden incluir un agente para ayudar a la adherencia de la composición a la semilla (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera formadora de película).

20 Una composición utilizada según la presente invención pueden incluir uno o más aditivos para mejorar el rendimiento biológico de la composición (por ejemplo, mejorando la humectación, la retención o la distribución sobre superficies; resistencia a la lluvia sobre superficies tratadas; o captación o movilidad de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, del regulador del crecimiento vegetal). Aditivos de este tipo incluyen agentes tensioactivos (SFAs), aditivos de pulverización basados en aceites, por ejemplo determinados aceites minerales, aceites vegetales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y semillas de colza), y mezclas de éstos con otros adyuvantes bio-potenciadores (ingredientes que pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, del regulador del crecimiento vegetal). El aumento del efecto de un compuesto de fórmula I se puede conseguir, por ejemplo, mediante la adición de sales de amonio y/o fosfonio y/u, opcionalmente, al menos un promotor de penetración tales como alcoxilatos de alcoholes grasos (por ejemplo, éster metílico de aceite de colza) o ésteres de aceites vegetales.

30 Agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser agentes tensioactivos (SFAs) de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

SFAs adecuados del tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.

35 SFAs aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecibencenosulfonato de sodio, dodecibencenosulfonato de calcio, sulfonato de butilnaftaleno y mezclas de sulfonatos de di-*isopropil* y tri-*isopropil*-naftaleno de sodio), éter-sulfatos, éter-sulfatos de alcoholes (por ejemplo, laureth-3-sulfato de sodio), éter-carboxilatos (por ejemplo, laureth-3-carboxilato de etilo), ésteres de fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente mono-ésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente di-ésteres), por ejemplo la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinatos, parafina u olefina sulfonatos, tauratos y lignosulfonatos.

SFAs adecuados del tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

45 SFAs adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloques (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos); óxidos de amina (por ejemplo, óxido de lauril-dimetil-amina); y lecitinas.

50 Agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica) y arcillas de expansión (tales como bentonita o atapulgita).

55 El compuesto de fórmula I y el regulador del crecimiento vegetal pueden ser aplicados por cualquiera de los medios conocidos de aplicación de compuestos plaguicidas. Por ejemplo, se puede aplicar a las plagas o a un lugar de las plagas (tal como un hábitat de las plagas, o una planta en crecimiento propensas a la infestación por las plagas) o a cualquier parte de la planta, incluyendo el follaje, los tallos, las ramas o las raíces, a la semilla antes de ser plantada o de otros medios en los cuales las plantas crecen o han de ser plantadas (tal como el suelo que rodea las raíces, la tierra en general, agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónicos), directamente o se puede pulverizar sobre,

espolvorear sobre, aplicar por inmersión, aplicar como una formulación en crema o pasta, aplicar como un vapor o aplicar a través de distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición envasada en una bolsa soluble en agua) en el suelo o un entorno acuoso.

5 El compuesto de fórmula I y el regulador del crecimiento vegetal también se pueden inyectar en plantas o se pueden pulverizar sobre la vegetación empleando técnicas de pulverización electrodinámicas u otros métodos de bajo volumen, o se puede aplicar por sistemas de riego en tierra o aéreo.

10 Las composiciones para uso como preparaciones acuosas (disoluciones o dispersiones acuosas) se suministran generalmente en forma de un concentrado que contiene una alta proporción del ingrediente activo, añadiéndose el concentrado al agua antes de su uso. Estos concentrados, que pueden incluir DCs, SCs, ODs, ECs, EWs, MEs, SGs, SPs, WPs, WGs y CSs, a menudo tienen que soportar el almacenamiento durante períodos prolongados y, después de dicho almacenamiento, ser capaces, además de la adición de agua para formar preparaciones acuosas que permanecen homogéneas durante un tiempo suficiente para que puedan ser aplicadas por equipos de pulverización convencionales. Tales preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula I (por ejemplo 0,0001 a 10%, en peso) dependiendo del propósito para el que se van a utilizar.

15 Un compuesto de fórmula I y el regulador del crecimiento vegetal se pueden utilizar en mezclas con fertilizantes (por ejemplo nitrógeno, potasio o fertilizantes que contienen fósforo, y más particularmente nitrato de amonio y/o fertilizantes de urea). Tipos de formulación adecuados incluyen gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen adecuadamente hasta 25% en peso del compuesto de fórmula I.

20 La divulgación, por lo tanto, proporciona también una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, el regulador del crecimiento vegetal.

25 Las composiciones de esta invención pueden contener otros compuestos que tienen actividad biológica, por ejemplo micronutrientes, sacáridos, aminoácidos, flavonoides, quininas; u otros activadores vegetales y/o estimuladores y/o reguladores del crecimiento tales como, por ejemplo, hormonas naturales o sintéticas, fitohormonas como auxinas, brasinoesteroides, giberelinas, poliaminas, ácido abscísico, citoquininas, jasmonatos, cis-jasmonatos, estrigolactonas, ácido salicílico, etileno, 1-metilciclopropeno, o derivados de los mismos; o compuestos que poseen actividad fungicida, herbicida, protectora, insecticida, nematocida o acaricida.

30 Aunque se cree que el presente método se puede aplicar a una semilla en cualquier estado fisiológico, se prefiere que la semilla esté en un estado suficientemente duradero que no incurra en daños durante el proceso de tratamiento. Por lo general, la semilla sería una semilla que había sido cosechada en el campo; retirado de la planta; y separada de cualquier mazorca, tallo, cáscara externa y pulpa circundante u otro material vegetal que no sean semillas. La semilla sería preferiblemente también biológicamente estable hasta el punto de que el tratamiento no causaría daño biológico a la semilla. Se cree que el tratamiento se puede aplicar a la semilla en cualquier momento entre la cosecha de la semilla y la siembra de la semilla o durante el proceso de siembra (aplicaciones dirigidas a las semillas). La semilla también puede ser preparada, ya sea antes o después del tratamiento.

35 Se desea una distribución uniforme del compuesto y la adherencia del mismo a las semillas durante el tratamiento del material de propagación. El tratamiento puede variar desde una película fina (desinfección) de una formulación que contiene el compuesto, por ejemplo, una mezcla de ingrediente o ingredientes activos, en un material de propagación vegetal, tal como una semilla, en donde el tamaño y/o la forma original son reconocibles a un estado intermedio (tal como un recubrimiento) y luego a una película más gruesa (tal como la granulación con muchas capas de materiales diferentes (tales como soportes, por ejemplo, arcillas; formulaciones diferentes tales como de otros principios activos; polímeros; y colorantes), en que la forma original y/o el tamaño de la semilla ya no es reconocible en el material de liberación controlada o puede aplicarse entre las capas de los materiales, o ambos.

40 El tratamiento de las semillas se produce en una semilla no sembrada, y la expresión "semilla no sembrada" pretende incluir las semillas en cualquier periodo entre la cosecha de la semilla y la siembra de la semilla en el suelo a los efectos de la germinación y el crecimiento de la planta.

45 El tratamiento de una semilla no sembrada no pretende incluir aquellas prácticas en las que se aplica el ingrediente activo al suelo, sino que incluiría cualquier práctica de aplicación que tendría como objetivo la semilla durante el proceso de plantación.

50 Preferiblemente, el tratamiento se produce antes de la siembra de la semilla para que la semilla sembrada haya sido pre-tratada con el compuesto. En particular, el recubrimiento de las semillas o la granulación de las semillas se prefieren en el tratamiento del compuesto. Como resultado del tratamiento, el compuesto se adhiere a la semilla y, por lo tanto, está disponible para el control de plagas.

Las semillas tratadas se pueden almacenar, manipular, sembrar y cultivar de la misma manera que cualquier otra semilla tratada con ingrediente activo.

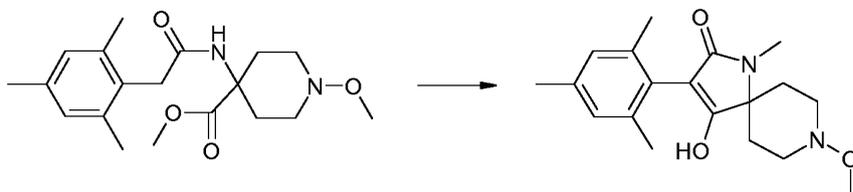
De acuerdo con la presente invención, el regulador del crecimiento vegetal se puede aplicar solo o junto con el compuesto de fórmula I antes o después de la emergencia de las plantas. El tratamiento de las plantas o el material seminal con el regulador del crecimiento vegetal puede, por tanto, tener lugar en principio independientemente del momento de aplicación del compuesto de fórmula I. Por lo general, se prefiere el tratamiento de la planta mediante la aplicación simultánea del compuesto de fórmula I y regulador del crecimiento vegetal (por ejemplo, en forma de una mezcla de tanque).

La invención (en lo que se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención) se ilustra mediante los siguientes ejemplos de preparación. Los datos H-RMN de determinados compuestos de esta invención muestran una ampliación de la línea a temperatura ambiente, lo que sugiere la existencia de isómeros conformacionales plurales debido, por ejemplo, a tautomería ceto-enol, la rotación estéricamente impedida, inversión del anillo en el resto piperidina o inversión de nitrógeno en el centro N-OR de la piperidina. Señales anchas han sido marcadas con 'br' de manera correspondiente.

EJEMPLO 1: Preparación de éster etílico éster 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1.2)

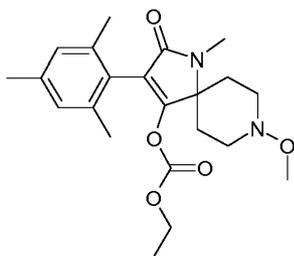
Paso 1: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5] dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)

[dos pasos (N-alkilación de amida y ciclación), procedimiento de un solo recipiente]



A una disolución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetilamino]-piperidina-4-carboxílico [preparado de acuerdo con el documento WO09/049851] (850 mg, 2,44 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (122 mg, dispersión al 55% p/p en aceite mineral, 2,81 mmol) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se trató con yoduro de metilo (0,175 ml, 398 mg, 2,81 mmol) gota a gota y se agitó adicionalmente a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla, enfriada de nuevo a 0°C, se añadió metóxido de sodio (198 mg, 3,66 mmol) en una porción, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, a 40°C durante 30 minutos y después de la adición adicional de metóxido de sodio (~20 mg), a 50°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso helado, se acidificó a pH 5-6 con una disolución acuosa de HCl y se extrajo a fondo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto oleoso bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo), y se trituró adicionalmente con dietil-éter frío, se filtró y se secó. Rendimiento: 338 mg de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2) en forma de un sólido, p.f. 241-243°C. ¹H-RMN (CD₃OD): 1,44 (br m, 1H), 1,72 (br m, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,33 (br m, 1H), 2,48 (br m, 1H), 2,89 (señal br, 3H), 3,20 (br m, 1H), 3,27-3,43 (señales br, total 3H), 3,54 (s, 3H), 6,89 (s, 2H). LC/MS (ES+): 331 (M+H)⁺, LC/MS (ES-): 329 (M-H)⁻

Paso 2: Preparación de éster etílico éster 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1.2)



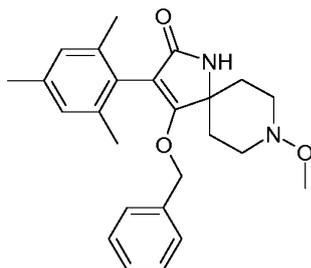
A una solución de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (238 mg, 0,72 mmol), trietilamina (0,15 ml, 109 mg, 1,08 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de etilo (0,075 ml, 85 mg, 0,79 mmol) gota a gota. La suspensión se agitó a 0°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron, la fase acuosa se

extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 5:1). Rendimiento: 145 mg de éster etílico éster 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1.2) en forma de un sólido blanco, p.f. 134-136°C. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,59 (br m, 1H), 1,83 (br m, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,36 (br m, 2H), 2,88 (br m, 1H), 2,95 (br s, 3H), 3,22 (br m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 6,84 (s, 2H)

LC/MS (ES +): 403 (M + H)⁺

EJEMPLO 2: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)

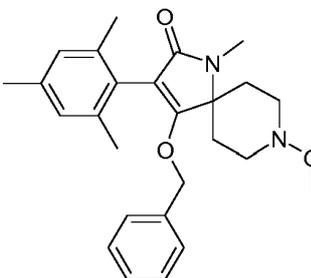
10 Paso 1: Preparación de 4-benciloxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.4)



15 A una suspensión de 4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona [preparada de acuerdo con el documento WO09/049851] (67,0 g, 211,7 mmol) en acetona (900 ml) se añadió, gota a gota, carbonato de potasio (35,1 g, 254,1 mmol), seguido de bromuro de bencilo (35,3 ml, 50,7 g, 296,4 mmol). La suspensión se agitó a reflujo durante una hora, después se vertió en agua con hielo y acetato de etilo. El precipitado resultante se separó por filtración, se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó sobre pentóxido de fósforo en vacío a 50°C durante la noche para proporcionar una primera cosecha de producto en forma de un sólido blanco (55,8 g). Las capas de las aguas madres se separaron, la fase acuosa se
20 extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se suspendió en dietil-éter, se filtró y se secó para proporcionar 22,6 g adicionales de producto. Rendimiento: 78,4 g de 4-benciloxi-8-3-metoxi(fenil-2,4,6-trimetil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.4) en forma de un sólido, p.f. 184-186°C. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,66 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,13 (br s, 1H), 6,87 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,28
25 (m, 3H).

LC/MS (ES +): 407 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 4-benciloxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.5)

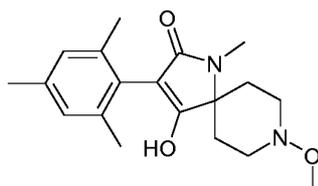


30 A una disolución de 4-benciloxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (40,0 g, 98,4 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (108,3 ml, 108,3 mmol) durante una hora. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con yoduro de metilo (6,75 ml, 15,4 g, 108,2 mmol) gota a gota a 0°C durante 10 minutos. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla de
35 reacción se enfrió bruscamente con cloruro de amonio acuoso saturado frío. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se suspendió en dietil-éter, se agitó durante 30 minutos, se filtró y se

secó. Rendimiento: 28,6 g de 4-benciloxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.5) en forma de un sólido, p.f. 139-141°C. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,52 (br m, 1H), 1,74 (br m, 1H), 2,11 (br s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,34 (br m, 2H), 2,92 (señal br, 3H), 3,12 (br m, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,67 (señal br, 2H), 6,85 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (m, 3H).

5 LC/MS (ES +): 421 (M + H)⁺

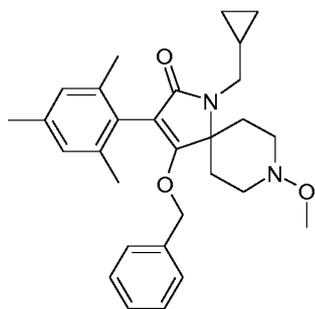
Paso 3: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5] dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2)



10 A una disolución de 4-benciloxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (22,6 g, 53,7 mmol) en metanol (226 ml) y agua (22,6 ml) en un hidrogenador del tipo agitador Parr se añadió Pd al 5%/C (22,6 g). Después de la hidrogenación bajo 4 bares de H₂ a 36°C durante 22 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con carbonato de sodio acuoso saturado bajo enfriamiento con hielo. La capa orgánica se descartó, la fase acuosa alcalina se acidificó con enfriamiento a pH 5-6 con una disolución acuosa de HCl y se extrajo a fondo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Rendimiento: 13,0 g de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2) en forma de un sólido, p.f. 239-241°C. Los datos espectrales eran idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 1, paso 1.

20 EJEMPLO 3: Preparación de 1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.8)

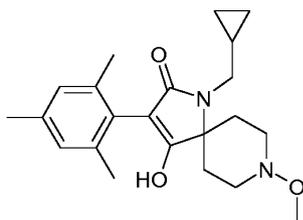
Paso 1: Preparación de 4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.8)



25 A una disolución de 4-benciloxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.4) (1,0 g, 2,46 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió bromometil-ciclopropano (1,257 ml, 1,78 g, 13,16 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (1,50 g, 13,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 días, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se suspendió en acetato de etilo/heptano 1:5, se agitó durante la noche, se filtró y se secó para dar una primera cosecha de producto en forma de un sólido blanco (350 mg). Las aguas madres se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetona 10:1) para proporcionar adicionalmente 205 mg de producto. Rendimiento: 555 mg de 4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.8) en forma de un sólido, p.f. 119-121°C. ¹H-RMN (CD₃OD): 0,34 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,48 (br m, 1H), 1,83 (br m, 1H), 2,11 (br s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,41 (br m, 1H), 2,60 (br m, 1H), 3,12 (br m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,24-3,41 (señales br, 3H total), 3,50 (s, 3H), 4,72 (señal br, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (m, 3H).

35 LC/MS (ES +): 461 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.8)



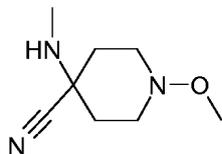
La desbencilación se llevó a cabo utilizando un hidrogenador de flujo continuo H-Cube[®]: 4-benzyloxi-1-ciclopropilmetil-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (546 mg, 1,34 mmol) se disolvió en metanol (47 ml) y esta disolución de sustrato (0,029 M) se bombeó dos veces a través de un cartucho cargado con Pd al 5%/C a un caudal de 1 mL/min, una temperatura de 35°C y una presión de 2-3 bares. La disolución de producto recogida se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 1: 1). Rendimiento: 215 mg de 1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.8) en forma de un sólido blanco, p.f. 223-225°C.

¹H-RMN (CD₃OD): 0,34 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 1,43 (br m, 1H), 1,78 (br m, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,41 (br m, 1H), 2,62 (br m, 1H), 3,23 (señal br, 3H total), 3,28-3,45 (señales br, 3H total), 3,55 (s, 3H), 6,90 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 371 (M + H)⁺, 369 (MH)⁻

EJEMPLO 4: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)

15 Paso 1: Preparación de 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P5.1)

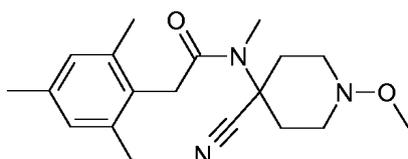


A una disolución de 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-1874] (100 g, 0,77 mol), metilamina acuosa (al 40% en peso en H₂O, 86 ml) e hidrocloreto de metilamina (57,5 g, 0,85 mol) en agua (700 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de cianuro de potasio (55,5 g, 0,85 mol) en agua (150 ml) durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. A lo largo de los siguientes cinco días, la mezcla se trató adicionalmente con hidrocloreto de metilamina (5x 2,6 g, total de 13,0 g), metilamina acuosa (5x 4,3 ml, total de 21,5 ml) y cianuro de potasio (5x 2,5 g, total de 12,5 g), y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que se juzgó que la reacción se había completado mediante cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con diclorometano (1x 500 ml, y 4x 200 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Rendimiento: 113,0 g de 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P5.1) en forma de un líquido rojo. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,36 (br s, 1H), 1,62-2,22 (señales br, 4H total), 2,51 (s, 3H), 2,63- 3,41 (señales br, 4H total), 3,51 (s, 3H).

30 IR (CN): ν 2220 cm⁻¹. LC/MS (ES +): 170 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)acetamida (compuesto P4.1)



35 Método A: A una disolución de 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carbonitrilo (20,0 g, 118,2 mmol), trietilamina (24,6 ml, 17,9 g, 177,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,1 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0-5°C se añadió, gota a gota, una disolución de cloruro de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetilo (25,6 g, 130,0 mmol) en THF (25 ml) durante 1,5

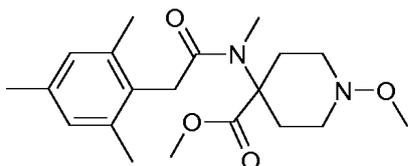
horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un total de tres horas, durante las cuales se trató adicionalmente con cloruro de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetilo (5,4 g) y trietilamina (7 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo sólido se suspendió en dietil-éter (500 ml), se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y se secó. Rendimiento: 27,5 g de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida (compuesto P4.1) en forma de un sólido blanco, p.f. 171-178°C. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,01 (br m, 1H), 2,11 (br m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,34 (br m, 1H), 2,57 (br m, 1H), 2,83 (br m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,20 (br m, 1H), 3,34 (br m, 2H), 3,50 (br s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,85 (s, 2H).

IR (CN): ν 2231 cm^{-1} . LC/MS (ES +): 330 (M + H) $^+$

Método B: A una disolución de 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carbonitrilo (20,0 g, 118,2 mmol) en piridina (250 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetilo (25,6 g, 130,0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua con hielo y se acidificó a pH 7 con una disolución acuosa de HCl 2N. El precipitado espeso resultante se filtró, se lavó con agua fría, se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo sólido se suspendió en hexano, se agitó a la temperatura ambiente, se filtró y se secó. Rendimiento: 32,7 g de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil)acetamida (compuesto P4.1) en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 175-177°C. Los datos espectrales de este material eran idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 4, paso 2, Método A.

Paso 3: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{metil-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]amino}-piperidina-4-carboxílico (compuesto P4.2)

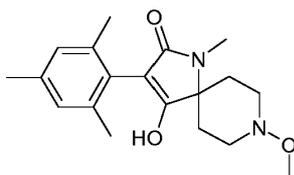


A una suspensión de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-acetamida (106,0 g, 0,322 mol) en metanol (222 ml) a 15-20°C se añadió, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (85,7 ml, 157,8 g, 1,609 moles) a lo largo de 75 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se vertió en hielo (1 kg), se agitó durante una hora, luego se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de sodio acuoso al 30% a pH 5-5,5 (enfriamiento externo con hielo). La mezcla pastosa espesa se diluyó con agua (1000 ml) y se filtró. El residuo sólido se lavó con agua y hexano, se secó al aire y se secó sobre pentóxido de fósforo en vacío a 40°C durante dos horas. Con el fin de eliminar las impurezas inorgánicas (sulfato de sodio!), el material sólido se diluyó con diclorometano (600 ml), se lavó con agua (2 x 300 ml), las fases acuosas se extrajeron una vez con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Rendimiento: 85,4 g de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{metil-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]amino}-piperidina-4-carboxílico (compuesto P4.2) en forma de un sólido blanco, p.f. 133-135°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,92 (br m, 1H), 2,04 (br m, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,27-2,49 (br m, 2H), 2,82 (br m, 2H), 3,14 (br m, 2H), 3,22 (br s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,62 (br s, 5H), 6,82 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 363 (M + H) $^+$

Paso 4: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2)

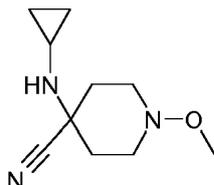


A una disolución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{metil-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]amino}-piperidina-4-carboxílico (85,0 g, 234,5 mmol) en dimetilformamida (800 ml) a 0°C se añadió metóxido de sodio (38,0 g, 703,5 mmol) en cuatro porciones y se continuó agitando a 0°C durante 30 minutos y, a continuación, a temperatura

ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y cloruro de amonio acuoso saturado, se acidificó a pH 5-6 con HCl concentrado y se extrajo a fondo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y el residuo se secó en vacío. Rendimiento: 72,7 g de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2) en forma de un sólido.

Los datos espectrales de este material bruto eran idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 1, paso 1.

EJEMPLO 5: Preparación de 4-ciclopropilamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P5.2)



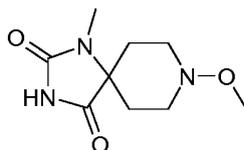
10 A una disolución de ciclopropilamina (1,4 ml, 1,14 g, 20,0 mmol) en metanol (20 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, ácido clorhídrico 1N (20 ml, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-1874] (2,58 g, 20,0 mmol),
 15 seguido 10 minutos más tarde por cianuro de potasio (1,3 g, 20,0 mmol) en agua (10 ml) se añadieron a continuación, gota a gota, a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, se diluyó con agua y dietil-éter, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo a fondo con dietil-éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Rendimiento: 3,19 g de 4-ciclopropilamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto del título P5.2) en forma de un aceite. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,42 (br m, 2H), 0,56 (m, 2H), 1,57-2,30 (señales br, 5H total), 2,31 (m, 1H), 2,63-3,41 (señales br, 4H total), 3,51 (br s, 3H).

IR (CN): ν 2223 cm⁻¹. LC/MS (ES +): 196 (M + H)⁺

EJEMPLO 6: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (compuesto P5.4)

Paso 1: Preparación de 8-metoxi-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto P5.6)

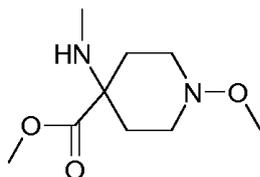


25 A una disolución de 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P5.1) (10,0 g, 59,09 mmol) en diclorometano (180 ml) se añadió, gota a gota, isocianato de clorosulfonilo (5,14 ml, 8,36 g, 59,05 mmol) a lo largo de 15 minutos a 20-30°C. La suspensión de color amarillento se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró para generar un sólido de color amarillo pálido. Este material se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 1N (180 ml), se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 5,5 con una disolución acuosa de NaOH 4N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 veces), las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 1:1). Rendimiento: 3,86 g de 8-metoxi-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto P5.6) en forma de un sólido

35 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,33-2,41 (señales br, 4H total), 2,86 (br s, 3H), 3,09-3,42 (señales br, 4H total), 3,52 (br s, 3H), 7,76 (br s, 1H)

LC/MS (ES +): 214 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P5.4)



5 A una suspensión de 8-metoxi-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (3,36 g, 15,76 mmol) en agua (100 ml) se añadió hidróxido de sodio (0,63 g, 15,75 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato de microondas a 190°C durante 30 minutos, a 200°C durante una hora y, además, a 210°C durante una hora hasta que se juzgó que se había completado por análisis LC-MS. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 (enfriamiento con hielo) con una disolución acuosa de HCl, se concentró en vacío, el residuo sólido se recogió en metanol caliente (40°C), se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a 40°C durante la noche. Rendimiento: 2,08 g de la sal hidrocloreto del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico.

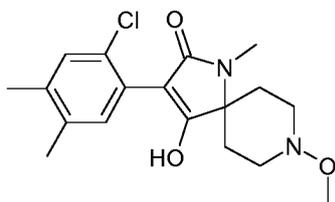
LC/MS (ES +): 189 (M + H)⁺ de la base libre.

10 A una suspensión de la sal hidrocloreto del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (2,08 g, 9,26 mmol) en metanol (20 ml) a 0-5°C se añadió cloruro de tionilo (2,41 ml, 3,97 g, 33,40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 días. Después de enfriar, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua con hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 veces), las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo → acetato de etilo/metanol 20:1). Rendimiento: 76 mg de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P5.4) en forma de un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,46-2,33 (señales br, 5H total), 2,22 (br s, 3H), 2,51-3,31 (señales br, 4H total), 3,51 (s, 3H), 3,72 (br s, 3H).

20 IR (COOMe): ν 1726 cm⁻¹. LC/MS (ES +): 203 (M + H)⁺

EJEMPLO 7: Preparación de 3-(2-cloro-4,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.26)

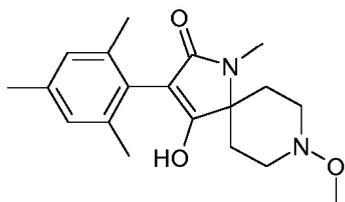


25 A una disolución de 2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-acetamida (compuesto P4.27) (1,15 g, 3,29 mmol) en metanol (~ 3 ml) a 10°C se añadió, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (0,876 ml, 16,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de un tratamiento adicional con ácido sulfúrico concentrado (0,876 ml, 16,43 mmol) y de agitación a 80°C durante la noche, se añadió ácido sulfúrico concentrado adicional (0,876 ml, 16,43 mmol) y se continuó agitando a 90°C durante otra noche. La mezcla se vertió en hielo, se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de sodio acuoso al 30% a pH 5-6, el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar una primera cosecha de producto en forma de un sólido de color beis (225 mg). Las aguas madres se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 462 mg más de producto en forma de un sólido amarillento. Rendimiento: 687 mg de 3-(2-cloro-4,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.26) en forma de un sólido, p.f. 191-192°C.

35 ¹H-RMN (CD₃Cl₃): 1,49-2,57 (señales br, 4H total), 2,20 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,79-3,46 (señales br, 4H total), 3,00 (br s, 3H), 3,52 (br s, 3H), 4,40 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,16 (s, 1H)

LC/MS (ES +): 351/353 (M + H)⁺

EJEMPLO 8: Preparación alternativa de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)



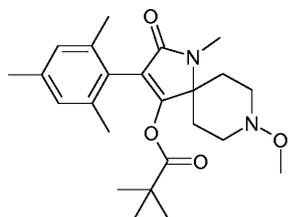
5 A una disolución de 4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona [material de partida (SM) preparado de acuerdo con el documento WO09/049851] (500 mg, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil) amida de litio en hexanos (3,32 ml, 3,32 mmol) a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó una hora a 0°C, se trató, gota a gota, con yoduro de metilo (0,099 ml, 225 mg, 1,59 mmol) a lo largo de 10 minutos, y se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo con *tert*-butil-metil-éter (3 veces), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo (210 mg) se suspendió en hexano, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se filtró y se secó. Rendimiento: 171 mg de una mezcla limpia de material de partida

10 (SM) y 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2) en forma de un sólido beis. Los análisis de ¹H-RMN y LC-MS del material bruto indicaron una relación ~ 1:2,5 de esta mezcla SM/compuesto P2. 2.

15 ¹H-RMN (CD₃OD, sólo señales seleccionadas): 6,86 (s, 2H, H_{arom} SM), 6,89 (s, 2H, H_{arom} compuesto P2.2); ambas señales en una relación de 1:2,6.

LC/MS (ES +): 317 (M + H)⁺; R_t = 1,40 min para SM. LC/MS (ES +): 331 (M + H)⁺; R_t = 1,46 min para compuesto P2.2. Ambas señales en una relación de 1:2,5, considerando las áreas de pico UV a 220 nm.

EJEMPLO 9: Preparación de éster 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico (compuesto P1.31)



20 A una disolución de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2) (350 mg, 1,06 mmol) y trietilamina (0,221 ml, 160,7 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, cloruro de pivaloilo (0,143 ml, 140,1 mg, 1,16 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo). Rendimiento: 344 mg de éster 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico (compuesto P1.31) en forma de una goma incolora.

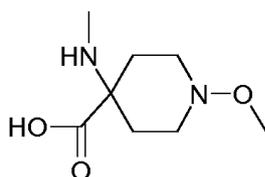
25

30 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,02 (br s, 9H), 1,46-2,51 (señales br, 4H total), 2,14 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,70-3,46 (señales br, 4H total), 2,95 (br s, 3H), 3,54 (s, 3H), 6,82 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 415 (M + H)⁺

EJEMPLO 10: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-metil-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P4.46)

Paso 1: Preparación de ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (compuesto P5.7)



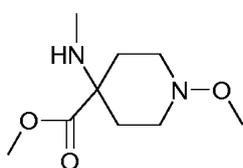
35

1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P5.1) (3,0 g, 17,73 mmol) se añadió en dos porciones a ácido sulfúrico concentrado (30 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, se obtuvo una disolución de color amarillo que se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua helada (60 ml), se calentó a reflujo durante 4 horas, después se vertió en hielo (50 g) y se neutralizó con amoníaco acuoso al 25% bajo enfriamiento a pH 7-8. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo sólido blanco se trituró con metanol caliente (40°C) (3x 50 ml), se filtró y las fases de metanol reunidas se concentraron. El residuo se trató con tolueno (3 x 50 ml) para eliminar el agua azeotrópicamente hasta peso constante, a continuación se trituró con tetrahidrofurano, se filtró y se secó. Rendimiento: 2,30 g de ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (compuesto P5.7) en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C.

¹H-RMN (D₂O): 1,73 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,54 (d apar., 3H), 2,69 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,49 (d apar., 3H). Los datos espectrales están sugiriendo dos confórmers principales en una relación de 1:1.

LC/MS (ES +): 189 (M + H)⁺

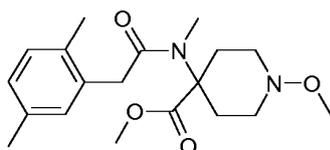
Paso 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (compuesto P5.4)



A una suspensión de ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (2,0 g, 10,63 mmol) en metanol (50 ml) a 0-10°C se añadió cloruro de tionilo (2,29 ml, 3,76 g, 31,57 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua con hielo (20 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4x 25 ml) y diclorometano (4x 50 ml), las capas orgánicas reunidas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Rendimiento: 0,76 g de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (compuesto P5.4) en forma de un aceite viscoso, de color naranja. Los datos espectrales de este material bruto eran idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 6, etapa 2.

LC/MS (ES +): 203 (M + H)⁺

Paso 3: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-metil-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P4.46)



A una disolución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0,99 mmol) en piridina (5 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de (2,5-dimetil-fenil)-acetilo (240 mg, 1,31 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 6 horas, se vertió en agua con hielo, se acidificó a pH 7 con una disolución acuosa de HCl 2 N y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x 15 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Rendimiento: 170 mg de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-metil-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P4.46) en forma de una goma incolora.

¹H-RMN (CD₃OD): 1,99 (br m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,36 (br m, 2H), 2,79 (br m, 1H), 2,93 (br m, 1H), 3,06 (d apar., 3H), 3,21 (br m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,68 (br s, 2H), 6,91 (br s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,04 (d, 1H)

LC/MS (ES +): 349 (M + H)⁺

Los compuestos de la fórmula I de la Tabla P1, los compuestos de la fórmula II de la Tabla P2 y los compuestos intermedios enumerados en las Tablas P3, P4 y P5 se pueden preparar por procedimientos análogos. Uno cualquiera de los siguientes métodos LC-MS se utilizó para caracterizar los compuestos:

ES 2 672 903 T3

Método A

5 **MS:** Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo individual); Método de ionización: electroproyección; Polaridad: iones positivos/negativos; Capilar (kV) 3,00, Cono (V) 30,00, Extractor (V) 2,00, Temperatura fuente (°C) 100, Temperatura de Desolvatación (°C) 250, Flujo de Gas del Cono (L/h) 50, Flujo de Gas de Desolvatación (L/h) 400; Intervalo de masas 150 a 1000 ó 100 a 900 Da.

10 **LC:** HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba cuaternaria (ZCQ) / bomba binaria (ZDQ), compartimiento de columna caldeada y un detector de matriz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angström, 30 x 3 mm, Temp: 60°C; Intervalo de longitudes de onda DAD (nm): 200 a 500; Gradiente de disolvente: A = agua + HCOOH al 0,05% v/v, B = Acetonitrilo/Metanol (4:1, v/v) + HCOOH al 0,04% v/v.

| Tiempo (min) | A% | B% | Caudal (ml/min) |
|--------------|------|-------|-----------------|
| 0,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 2,00 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,80 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,90 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 3,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |

Método B

15 **MS:** Espectrómetro de masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo individual); Método de ionización: electroproyección; Polaridad: iones positivos/negativos; Capilar (kV) 3,80, Cono (V) 30,00, Extractor (V) 3,00, Temperatura fuente (°C) 150, Temperatura de Desolvatación (°C) 350, Flujo de Gas del Cono (L/h) DESCONECTADO, Flujo de Gas de Desolvatación (L/h) 600; Intervalo de masas 150 a 1000 (100 a 1500 para Masa Baja) o 100 a 900 Da.

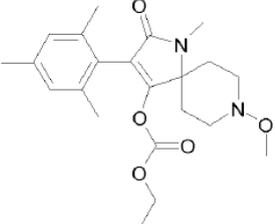
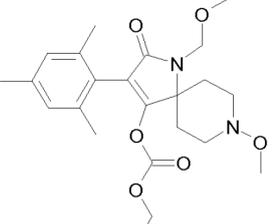
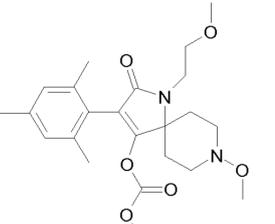
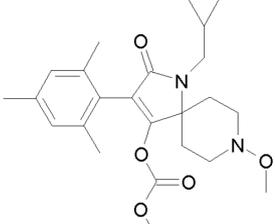
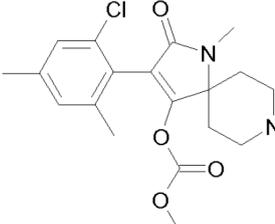
20 **LC:** HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba binaria, compartimiento de columna caldeada y un detector de matriz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angström, 30 x 3 mm, Temp: 60°C; Intervalo de longitudes de onda DAD (nm): 200 a 500; Gradiente de disolvente: A = agua + HCOOH al 0,05% v/v, B = Acetonitrilo/Metanol (4:1, v/v) + HCOOH al 0,04% v/v.

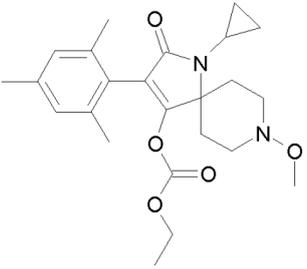
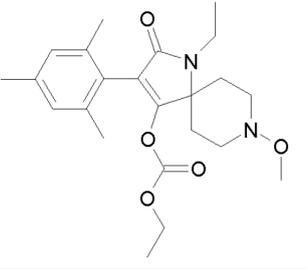
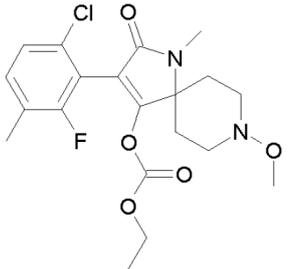
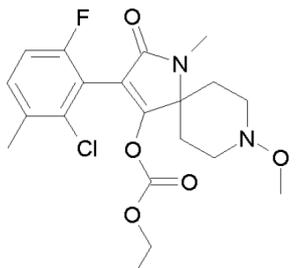
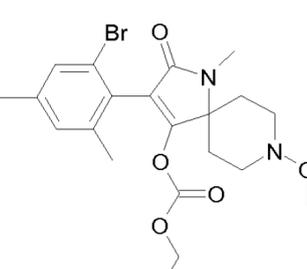
| Tiempo (min) | A% | B% | Caudal (ml/min) |
|--------------|------|-------|-----------------|
| 0,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 2,00 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,80 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,90 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 3,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |

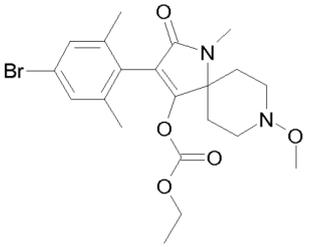
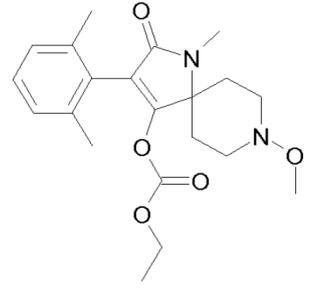
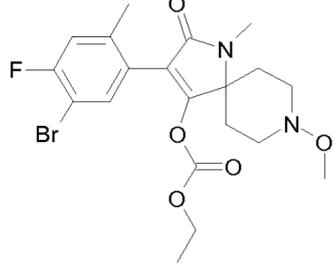
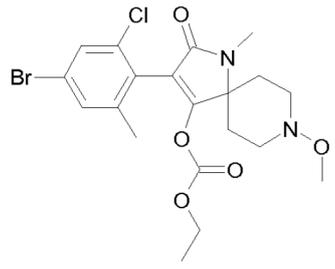
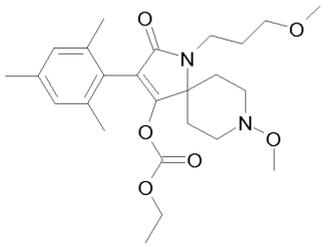
Los valores característicos obtenidos para cada uno de los compuestos eran el tiempo de retención ("R_t", registrado en minutos) y el ion molecular tal como se indica en la Tabla P1, la Tabla P2, la Tabla P3, la Tabla P4 y en la Tabla P5.

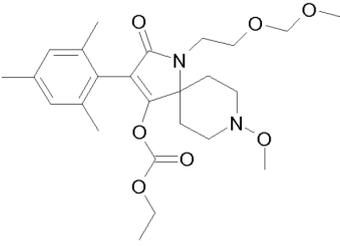
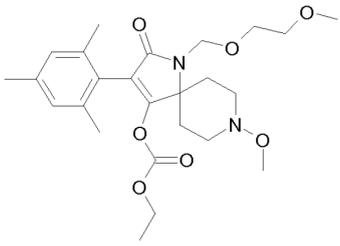
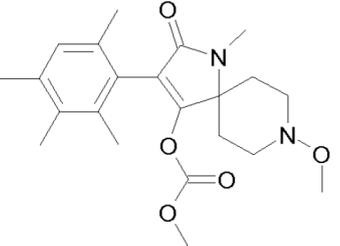
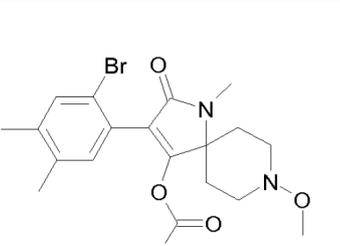
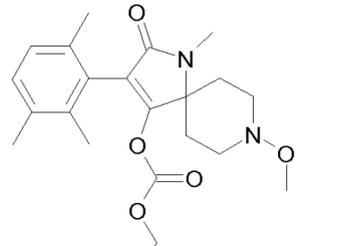
25 **Tabla P1: Datos físicos de los compuestos de fórmula I:**

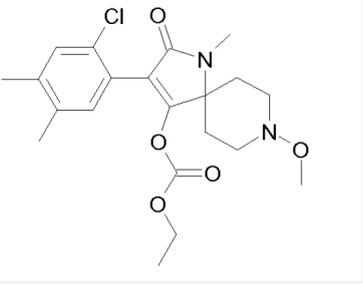
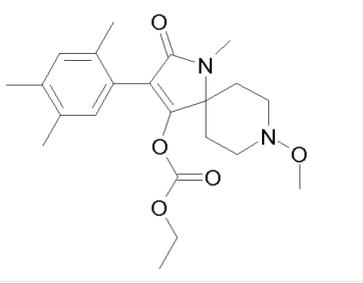
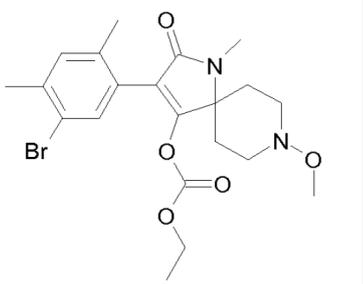
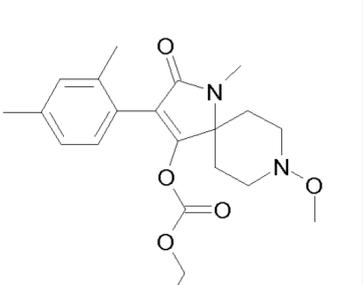
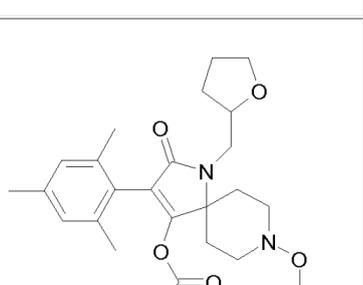
| Compuesto N°. | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|---------------|-------------|-----------------|--|
| P1.1 | | 96-110°C | LC/MS: 389 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |

| Compuesto N°. | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|---------------|--|-----------------|--|
| P1.2 |  <p>EJEMPLO 1, paso 2</p> | 134-136°C | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |
| P1.3 |  | goma | ¹ H-RMN (CD ₃ OD, sólo señales seleccionadas): 1,03 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 2,14 (s, 6H, mesitilo CH ₃), 2,26 (s, 3H, mesitilo CH ₃), 3,34 (br s, 3H, CH ₂ OCH ₃), 3,55 (s, 3H, NOCH ₃), 4,01 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃), 6,89 (s, 2H, H _{arom}). |
| P1.4 |  | sólido | LC/MS: 447 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |
| P1.5 |  | goma | ¹ H-RMN (CD ₃ OD): 0,38 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 1,15 (m, 1 H), 1,54 (br m, 1 H), 1,88 (br m, 1 H), 2,13 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,48 (br m, 1 H), 2,66 (br m, 1H), 2,83 (br m, 1H), 3,18 (br m, 1 H), 3,30 (br m, 2H), 3,41 (br m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 6,87 (s, 2H). LC/MS (ES+): 443 (M+H) ⁺ ; R _t = 2,06 min |
| P1.6 |  | 164-167°C | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |

| Compuesto N°. | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|---------------|---|-----------------|--|
| P1.7 |  | goma | LC/MS: 429 (M+H) ⁺ R _t = 1,93 min |
| P1.8 |  | 101-103°C | LC/MS: 417 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |
| P1.9 |  | sólido | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,75 min |
| P1.10 |  | 47-50°C | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,73 min |
| P1.11 |  | 163-167°C | LC/MS: 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1,83 min |

| Compuesto N°. | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|---------------|---|-----------------|--|
| P1.12 |  | 126-127°C | LC/MS: 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P1.13 |  | 106-109°C | LC/MS: 389 (M+H) ⁺ R _t = 1,74 min |
| P1.14 |  | goma | LC/MS: 471/473 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |
| P1.15 |  | 87-89°C | LC/MS: 473/475/477 (M+H) ⁺ R _t = 1,80 min |
| P1.16 |  | goma | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |

| Compuesto N°. | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|---------------|---|-----------------|---|
| P1.17 |  | goma | LC/MS: 477 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P1.18 |  | goma | LC/MS: 477 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |
| P1.19 |  | sólido | LC/MS: 417 (M+H) ⁺ R _t = 1,86 min |
| P1.20 |  | 158-159°C | ¹ H-RMN (CDCl ₃ , solo señales seleccionadas): 1,16 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃), 2,20 (s, 3H, fenilo CH ₃), 2,22 (s, 3H, fenilo CH ₃), 2,94 (br s, 3H, N-CH ₃ ; señal solapante con piperidinilo Hs), 3,56 (s, 3H, NOCH ₃), 4,09 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃), 7,07 (s, 1 H, H _{arom}), 7,35 (s, 1 H, H _{arom}). |
| P1.21 |  | Goma | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |

| Compuesto N°. | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|---------------|---|-----------------|--|
| P1.22 |  | 149-150°C | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |
| P1.23 |  | goma | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,83 min |
| P1.24 |  | sólido | LC/MS: 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1,88 min |
| P1.25 |  | sólido | LC/MS: 389 (M+H) ⁺ R _t = 1,77 min |
| P1.26 |  | goma | LC/MS: 473 (M+H) ⁺ R _t = 1,96 min |

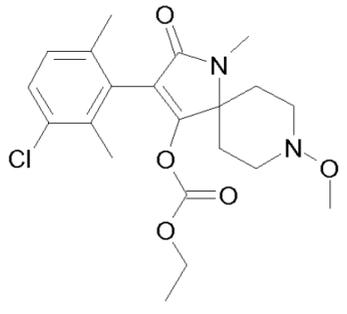
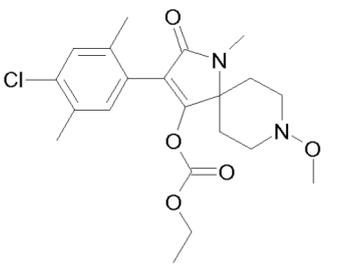
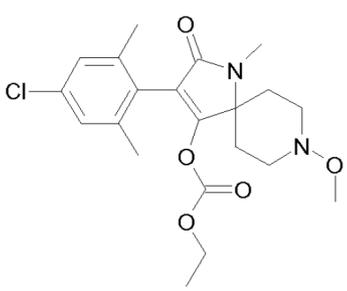
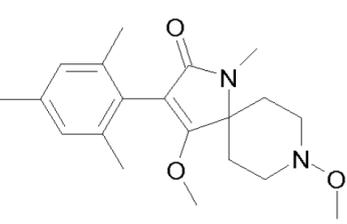
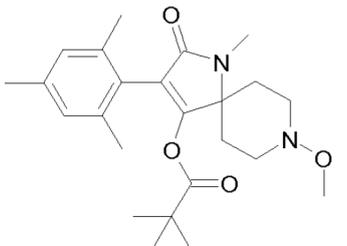
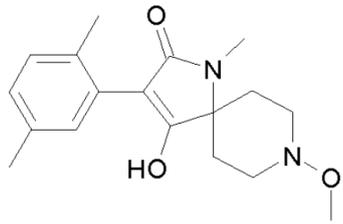
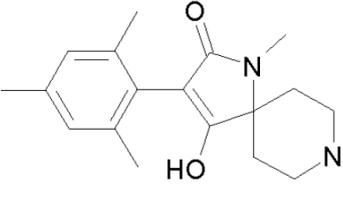
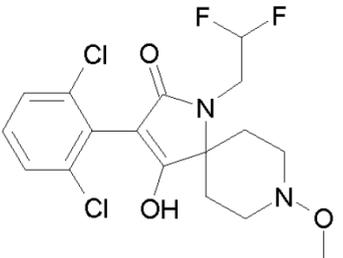
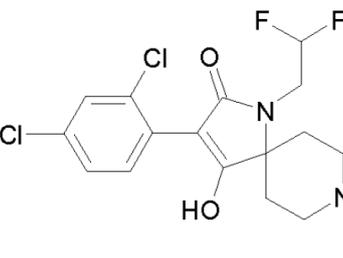
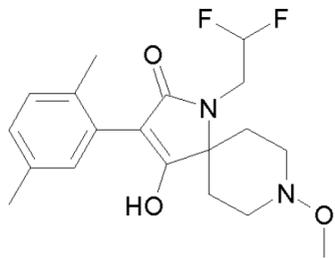
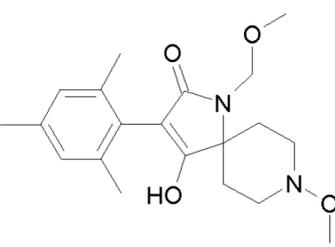
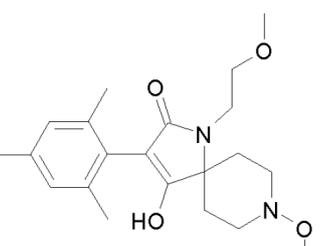
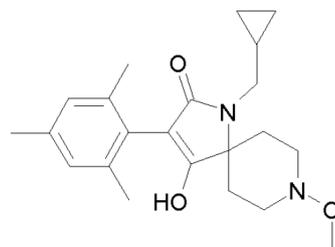
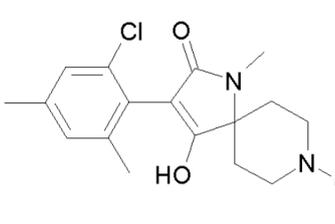
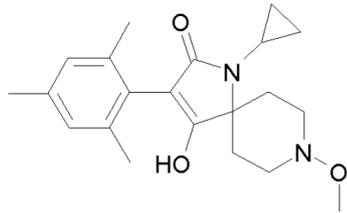
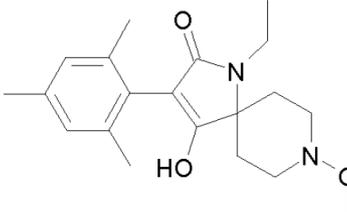
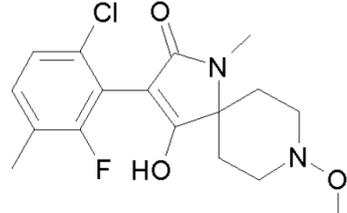
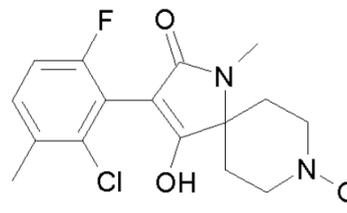
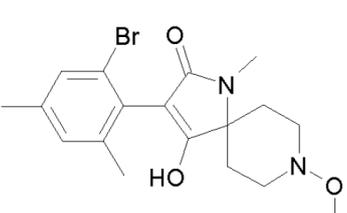
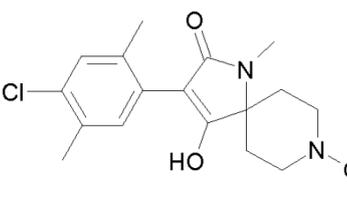
| Compuesto N°. | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|---------------|--|-----------------|--|
| P1.27 |  | goma | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,84 min |
| P1.28 |  | goma | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,86 min |
| P1.29 |  | 130-132°C | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,86 min |
| P1.30 |  | | LC/MS: 345 (M+H) ⁺ R _t = 1,77 min |
| P1.31 |  EXAMPLE 9 | goma | LC/MS: 415 (M+H) ⁺ R _t = 2,00 min |

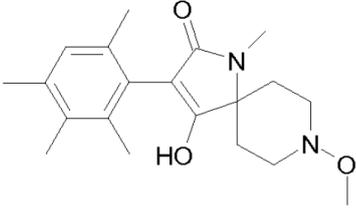
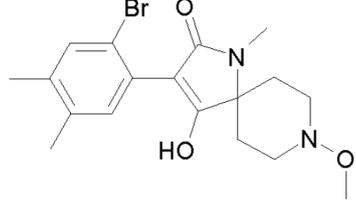
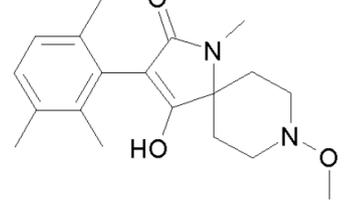
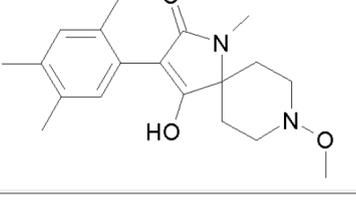
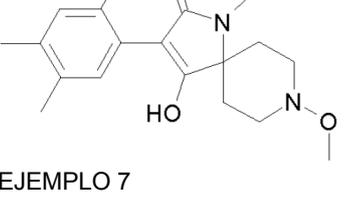
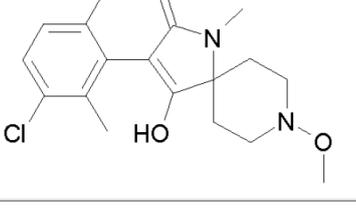
Tabla P2: Datos físicos de compuestos de fórmula II:

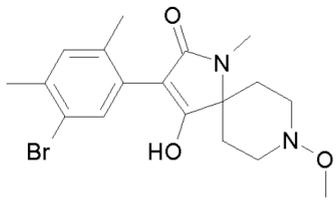
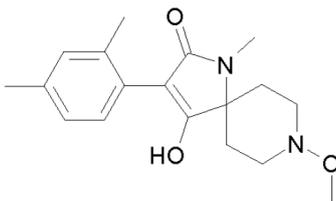
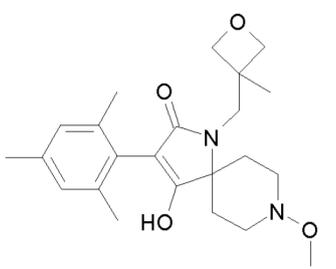
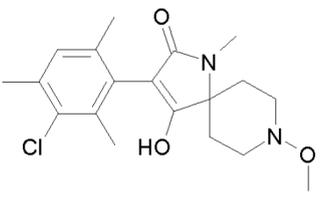
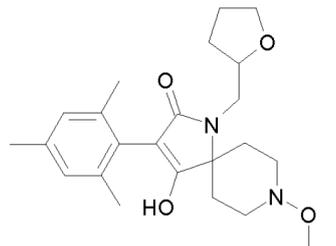
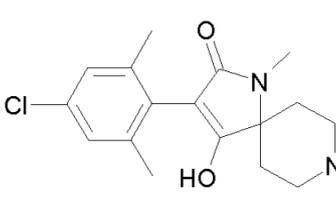
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|--|-----------------|--|
| P2.1 |  | 121-123°C | LC/MS: 317 (M+H) ⁺ R _t = 1,49 min |
| P2.2 |  EJEMPLO 1, paso 1 EJEMPLO 2, paso 3 EJEMPLO 4, paso 4 | 241-243°C | LC/MS: 331 (M+H) ⁺ R _t = 1,44 min |
| P2.3 |  | sólido | ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃): 1,75 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 5,90 (m, 1 H), 6,30 (br s, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 1 H). |
| P2.4 |  | sólido | ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃ , sólo señales seleccionadas): 3,57 (s, 3H, NOCH ₃), 5,85 (m, 1 H, CHF ₂), 6,52 (br s, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H, H _{arom}), 7,49 (d, 1H, H _{arom}). |
| P2.5 | | sólido | ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃ , sólo señales seleccionadas): 2,18 (s, 3H, fenilo CH ₃), 2,31 (s, 3H, fenilo CH ₃), 3,39 (s, 3H, NOCH ₃), 5,78 (m, 1 H, CHF ₂), 6,19 (brs, 1 H), 7,00 (s, 1 H, H _{arom}), 7,08 (d, 1 H, H _{arom}), 7,12 (d, 1 H, H _{arom}). |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|--|-----------------|--|
| |  | | |
| P2.6 |  | 205-207°C | LC/MS: 361 (M+H) ⁺ R _t = 1,47 min |
| P2.7 |  | sólido | LC/MS: 375 (M+H) ⁺ R _t = 1,58 min |
| P2.8 |  EJEMPLO 3, paso 2 | 223-225°C | LC/MS: 371 (M+H) ⁺ R _t = 1,76 min |
| P2.9 |  | >240°C | LC/MS: 351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1,48 min |
| P2.10 | | 208-211°C | LC/MS: 357 (M+H) ⁺ R _t = 1,61 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| |  | | |
| P2.11 |  | 218-221°C | LC/MS: 345 (M+H) ⁺ R _t = 1,58 min |
| P2.12 |  | sólido | LC/MS: 355/357 (M+H) ⁺ R _t = 1,52 min |
| P2.13 |  | 54-57°C | LC/MS: 355/357 (M+H) ⁺ R _t = 1,49 min |
| P2.14 |  | sólido | LC/MS: 395/397 (M+H) ⁺ R _t = 1,48 min |
| P2.15 |  | 191-195°C | LC/MS: 351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1,58 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2.16 | | 234-235°C | LC/MS: 395/397 (M+H) ⁺ R _t = 1,54 min |
| P2.17 | | 202-204°C | LC/MS: 317 (M+H) ⁺ R _t = 1,36 min |
| P2.18 | | goma | LC/MS: 399/401 (M+H) ⁺ R _t = 1,54 min |
| P2.19 | | 80-82°C | ¹ H-RMN (CD ₃ OD, sólo señales seleccionadas): 2,12 (s, 6H, mesitilo CH ₃), 2,27 (s, 3H, mesitilo CH ₃), 3,37 (s, 3H, CH ₂ CH ₂ OCH ₃), 3,47 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ OMe), 3,55 (s, 3H, NOCH ₃), 3,65 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ OMe), 6,91 (s, 2H, H _{arom}). |
| P2.20 | | 79-81°C | LC/MS: 389 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2.21 | | 181-183°C | LC/MS: 405 (M+H) ⁺ R _t = 1,60 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|--|-----------------|--|
| P2.22 |  | sólido | LC/MS: 345 (M+H) ⁺ R _t = 1,55 min |
| P2.23 |  | 191-193°C | LC/MS: 395/397 (M+H) ⁺ R _t = 1,59 min |
| P2.24 |  | 192-194°C | LC/MS: 331 (M+H) ⁺ R _t = 1,41 min |
| P2.25 |  | 183-186°C | LC/MS: 331 (M+H) ⁺ R _t = 1,56 min |
| P2.26 |  EJEMPLO 7 | 191-192°C | LC/MS: 351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1,60 min |
| P2.27 |  | 138-142°C | LC/MS: 351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1,49 min |

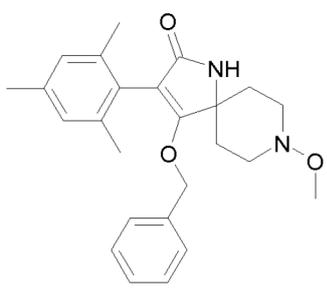
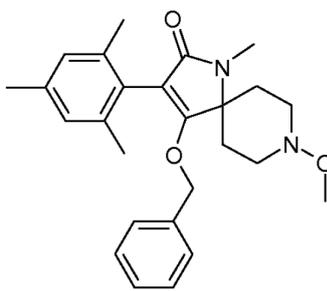
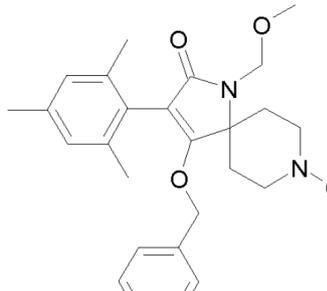
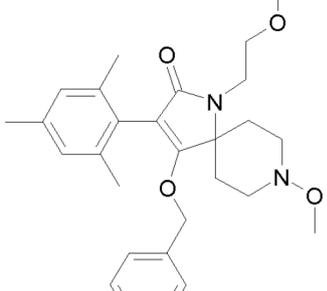
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2.28 |  | 182-183°C | LC/MS: 395/397 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2.29 |  | sólido | LC/MS: 317 (M+H) ⁺ R _t = 1,47 min |
| P2.30 |  | 180-182°C | LC/MS: 401 (M+H) ⁺ R _t = 1,50 min |
| P2.31 |  | goma | LC/MS: 365/367 (M+H) ⁺ R _t = 1,59 min |
| P2.32 |  | 211-213°C | LC/MS: 401 (M+H) ⁺ R _t = 1,60 min |
| P2.33 |  | sólido | LC/MS: 351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1,50 min |

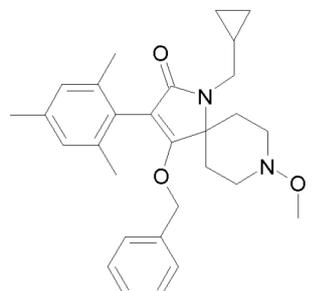
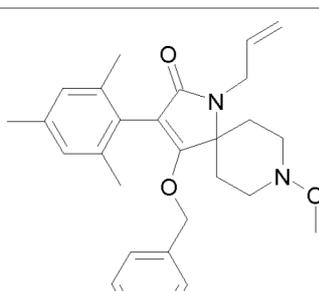
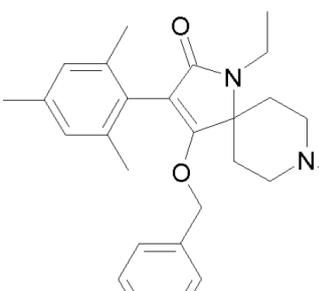
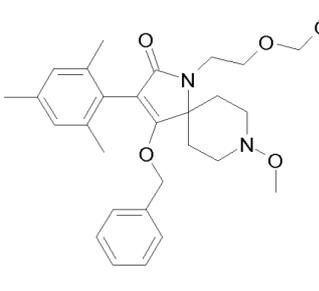
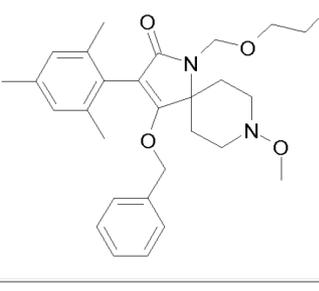
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2.34 | | >200°C | LC/MS: 415/417/419 (M+H) ⁺ R _t = 1,54 min |

Los compuestos intermedios de la fórmula XIII o XIV de la Tabla P3 se pueden preparar por procedimientos análogos.

Tabla P3: Datos físicos de compuestos intermedios de fórmula XIII o XIV:

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|-------------------------|
| P3.1 | | 128-131°C | Descrito en WO09/049851 |
| P3.2 | | 180-183°C | Descrito en WO09/049851 |
| P3.3 | | 111-113°C | Descrito en WO09/049851 |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|--|-----------------|--|
| P3.4 |  <p>EJEMPLO 2, paso 1</p> | 184-186°C | LC/MS: 407 (M+H) ⁺ R _t = 2,02 min |
| P3.5 |  <p>EJEMPLO 2, paso 2</p> | 139-141°C | LC/MS: 421 (M+H) ⁺ R _t = 2,04 min |
| P3.6 |  | sólido | LC/MS: 451 (M+H) ⁺ R _t = 2,08 min |
| P3.7 |  | sólido | LC/MS: 465 (M+H) ⁺ R _t = 2,05 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|--|-----------------|--|
| P3.8 |  <p>EJEMPLO 3, paso 1</p> | 119-121°C | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 2,19 min |
| P3.9 |  | 134-136°C | LC/MS: 447 (M+H) ⁺ R _t = 2,14 min |
| P3.10 |  | sólido | LC/MS: 435 (M+H) ⁺ R _t = 2,07 min |
| P3.11 |  | 90-92°C | LC/MS: 495 (M+H) ⁺ R _t = 2,06 min |
| P3.12 |  | 68-70°C | LC/MS: 495 (M+H) ⁺ R _t = 2,05 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P3.13 | | sólido | LC/MS: 479 (M+H) ⁺ R _t = 2,07 min |
| P3.14 | | | LC/MS: 491 (M+H) ⁺ R _t = 2,04 min |

Los compuestos intermedios de la formula IV u XI de la Tabla P4 se pueden preparar por procedimientos análogos.

Tabla P4: Datos físicos de compuestos intermedios de fórmula IV u XI:

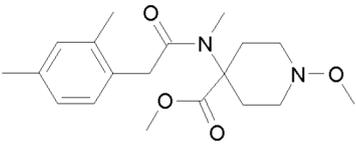
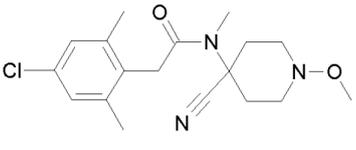
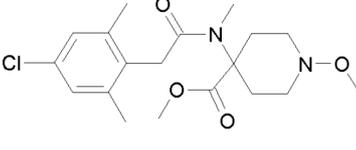
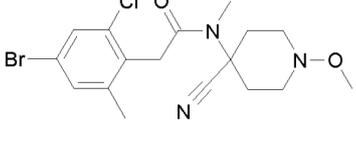
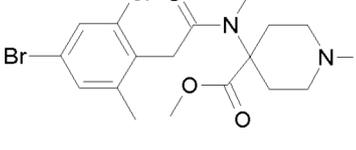
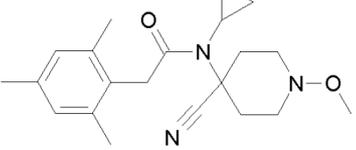
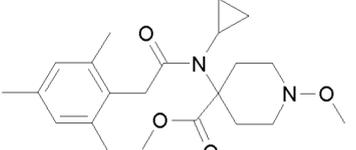
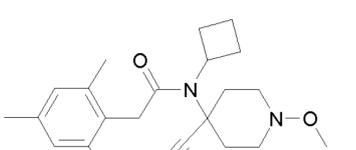
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-----------------------|-----------------|--|
| P4.1 | EJEMPLO 4, paso 2 | 175-177°C | LC/MS: 330 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P4.2 | EJEMPLO 4, paso 3 | 133-135°C | LC/MS: 363 (M+H) ⁺ R _t = 1,79 min |
| P4.3 | EJEMPLO 4, paso 3 | | LC/MS: 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P4.4 | | | LC/MS: 383/385 (M+H) ⁺ R _t = 1,79 min |
| P4.5 | | | LC/MS: 354/356 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |
| P4.6 | | | LC/MS: 387/389 (M+H) ⁺ R _t = 1,73 min |
| P4.7 | | | LC/MS: 354/356 (M+H) ⁺ R _t = 1,70 min |
| P4.8 | | | LC/MS: 387/389 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |
| P4.9 | | | LC/MS: 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P4.10 | | | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |
| P4.11 | | | LC/MS: 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P4.12 | | | LC/MS: 383/385 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P4.13 | | sólido | LC/MS: 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P4.14 | | sólido | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,80 min |
| P4.15 | | 171-174°C | LC/MS: 316 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |
| P4.16 | | 139-141°C | LC/MS: 349 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |
| P4.17 | | goma | LC/MS: 398/400 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |
| P4.18 | | sólido | LC/MS: 431/433 (M+H) ⁺ R _t = 1,75 min |
| P4.19 | | | ¹ H-RMN (CDCl ₃ , sólo señales seleccionadas): 3,15 (s, 3H, N-CH ₃), 3,50 (br s, 3H, NOCH ₃), 3,75 (s, 2H, PhCH ₂ CO), 6,89 (s, 1 H, H _{arom}). |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|---|
| P4.20 | | | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |
| P4.21 | | goma | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |
| P4.22 | | 123-126°C | LC/MS: 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |
| P4.23 | | | ¹ H-RMN (CDCl ₃ , solo señales seleccionadas): 2,13 (s, 3H, fenilo CH ₃), 2,22 (s, 3H, fenilo CH ₃), 2,25 (s, 3H, fenilo CH ₃), 3,14 (s, 3H, N-CH ₃), 3,51 (br s, 3H, NOCH ₃), 3,73 (s, 2H, PhCH ₂ CO). |
| P4.24 | | | ¹ H-RMN (CDCl ₃ , solo señales seleccionadas): 3,52 (br s, 3H, NOCH ₃). |
| P4.25 | | | LC/MS: 330 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P4.26 | | | LC/MS: 363 (M+H) ⁺ R _t = 1,77 min |
| P4.27 | | sólido | LC/MS: 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1,54 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P4.28 | | | |
| P4.29 | | | |
| P4.30 | | | |
| P4.31 | | 134-136°C | LC/MS: 400 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P4.32 | | 132-134°C | LC/MS: 433 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P4.33 | | 144-146°C | LC/MS: 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |
| P4.34 | | goma | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,84 min |
| P4.35 | | sólido | LC/MS: 316 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |

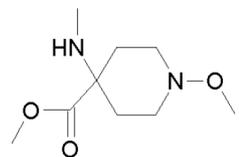
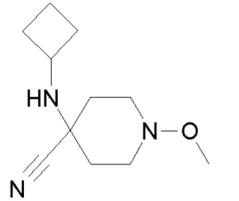
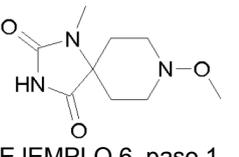
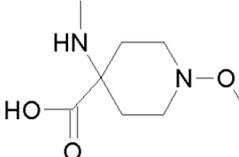
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P4.36 |  | sólido | LC/MS: 349 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P4.37 |  | 188-192°C | LC/MS: 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1,75 min |
| P4.38 |  | 150-152°C | LC/MS: 383/385 (M+H) ⁺ R _t = 1,77 min |
| P4.39 |  | sólido | LC/MS: 414/416/418 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P4.40 |  | goma | LC/MS: 447/449/451 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |
| P4.41 |  | | LC/MS: 356 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P4.42 |  | | LC/MS: 389 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P4.43 |  | goma | LC/MS: 370 (M+H) ⁺ R _t = 1,99 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|------------------------|-----------------|--|
| P4.44 | | | |
| P4.45 | | | |
| P4.46 | EJEMPLO 10, paso 3 | goma | LC/MS: 349 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |

Los compuestos intermedios de la fórmula V, VII, VIII o IX de la Tabla P5 se pueden preparar por procedimientos análogos.

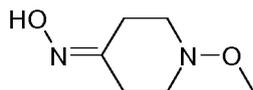
Tabla P5: Datos físicos de compuestos intermedios de fórmula V, VII, VIII o IX:

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN/IR |
|--------------|-----------------------|-----------------|---|
| P5.1 | EJEMPLO 4, paso 1 | líquido | ¹ H-RMN (CDCl ₃): 1,36 (br s, 1H), 1,62-2,22 (señales br, total 4H), 2,51 (s, 3H), 2,63-3,41 (señales br, total 4H), 3,51 (s, 3H). LC/MS (ES ⁺): 170 (M+H) ⁺ ; R _t = 0,25 min |
| P5.2 | EJEMPLO 5 | | LC/MS: 196 (M+H) ⁺ R _t = 1,14 min IR (CN): ν 2223 cm ⁻¹ |
| P5.3 | | Aceite | LC/MS: 240 (M+H) ⁺ R _t = 1,18 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN/IR |
|--------------|---|-----------------|--|
| P5.4 |  <p>EJEMPLO 6, paso 2 EJEMPLO 10, paso 2</p> | Aceite | ¹ H-RMN (CDCl ₃): 1,46-2,33 (señales br, total 5H), 2,22 (br s, 3H), 2,51-3,31 (señales br, total 4H), 3,51 (s, 3H), 3,72 (br s, 3H). LC/MS (ES ⁺): 203 (M+H) ⁺ ; R _t = 0,20 min |
| P5.5 |  | | LC/MS: 210 (M+H) ⁺ R _t = 1,10 min IR (CN): ν 2222 cm ⁻¹ |
| P5.6 |  <p>EJEMPLO 6, paso 1</p> | Sólido | LC/MS: 214 (M+H) ⁺ R _t = 0,75 min |
| P5.7 |  <p>EJEMPLO 10, paso 1</p> | > 250°C | ¹ H-RMN (D ₂ O): 1,73 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,54 (d apar., 3H), 2,69 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,49 (d apar., 3H). LC/MS (ES ⁺): 189 (M+H) ⁺ ; R _t = 0,21 min |

EJEMPLO 11: Preparación de éster 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoxi-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-4-ílico éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.2)

Paso 1: Preparación de 1-metoxi-piperidin-4-ona oxima

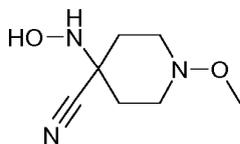


- 5 A una disolución de 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-1874] (258 g, 2,0 mol) y trietilamina (305,2 ml, 221,9 g, 4,4 mol) en metanol (3000 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (277,6 g, 4,0 mol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con dietil-éter y la suspensión se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 286,25 g de 1-metoxi-piperidin-4-ona oxima en forma de un
- 10 aceite incoloro, viscoso. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

¹H-RMN (CDCl₃): 2,2-3,45 (señales br, 8H total), 3,55 (s, 3H), 8,65 (br s, 1H)

LC/MS (ES +): 145 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.1)

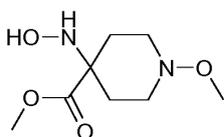


5 A una suspensión de 1-metoxi-piperidin-4-ona (240 g, 1,66 mol) y dihidrógeno-fosfato de potasio (792,9 g, 5,83 mol) en agua (200 ml) a 0-5°C se añadió, gota a gota, una disolución de cianuro de potasio (195,1 g, 3,0 mol) en agua (200 ml) (¡precaución!). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (matraz tapado), se trató con otra porción de dihidrógeno-fosfato de potasio (79,3 g, 0,58 mol) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante otra noche. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, se separó el semi-sólido por filtración y se disolvió en acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, todas las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituró con dietil-éter frío, se filtró y se secó. Rendimiento: 230,8 g de 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color canela, p.f. 130-131°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,55-2,35 (señales br, 4H total), 2,60-3,45 (señales br, 4H total), 3,52 (s, 3H), 5,19 (br s, 1H), 5,42 (br s, 1H).

15 IR (CN): v 2227,8 cm⁻¹. LC/MS (ES +): 172 (M + H)⁺

Paso 3: Preparación de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto 4ii.2)

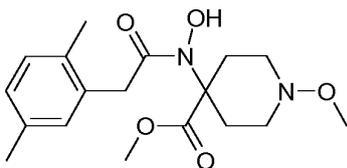


20 A una suspensión de 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (230 g, 1,34 mol) en diclorometano (2400 ml) a temperatura ambiente se añadió, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (358 ml, 658,8 g, 6,72 mol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante una hora. Se añadió, gota a gota, metanol (925,1 ml, 731,7 g, 22,8 mol) a 40°C, y la mezcla se agitó a 40°C durante 4 horas. El diclorometano se separó por destilación, lo que permite calentar la mezcla de reacción a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (3 kg) y se neutralizó por adición cuidadosa de hidróxido de sodio acuoso concentrado primero, seguido de hidrógeno- carbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio, se extrajo con *terc.*-butil-metil-éter (10x 300 ml), las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar una primera cosecha de producto (163,8 g). La extracción adicional de la capa acuosa con acetato de etilo suministró otros 35 g de producto bruto. Rendimiento: 198,8 g de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico en forma de un aceite de color rojo-pardo, viscoso. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,50-2,40 (señales br, 4H total), 2,76 (br m, 2H), 3,01-3,32 (br m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,58 (br s, 2H).

IR (COOMe): v 1731,3 cm⁻¹. LC/MS (ES +): 205 (M + H)⁺

Paso 4: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.1)



35 A una disolución de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (50 g, 244,8 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, hidrógeno-carbonato de sodio (34,96 g, 416,2 mmol), seguido de una disolución de cloruro de (2,5-dimetil-fenil)-acetilo [preparado por tratamiento de ácido (2,5-dimetil-fenil)-

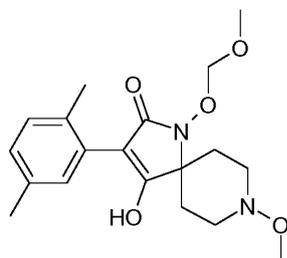
acético con cloruro de oxalilo en diclorometano en condiciones estándares] (44,72 g, 244,8 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6x 250 ml), las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se trituró con una disolución fría de dietil-éter/hexano 1:1, se filtró y se secó para dar 36,4 g en forma de un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para proporcionar adicionalmente 4,2 g de producto. Rendimiento: 40,6 g de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.1), p.f. 137-139°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,99-3,32 (señales br, 8H total), 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,43 (br s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (d, 1H).

LC/MS (ES +): 351 (M + H)⁺

Paso 5: Preparación de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.2)

[dos pasos (O-alkilación con ácido hidroxámico y ciclación), procedimiento en un solo recipiente]

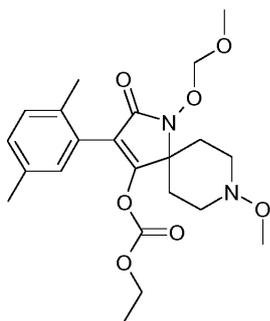


A una disolución de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (35 g, 100,0 mmol) en dimetilformamida (300 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (5,02 g, dispersión al 55% p/p en aceite mineral, 115,0 mmol) en 5 porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se trató, gota a gota, con clorometil-metil-éter (8,96 ml, 9,5 g, 118,0 mmol) y se agitó adicionalmente a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla, enfriada de nuevo a 0°C, se añadió metóxido de sodio (8,1 g, 150 mmol) en una porción, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (500 ml), se acidificó a pH 5-6 con una disolución acuosa de HCl y se extrajo a fondo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto oleoso bruto se trituró con una disolución fría de dietil-éter/hexano 1:1, se filtró y se secó para dar 15,8 g en forma de un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1) para proporcionar 2,1 g adicionales de producto. Rendimiento: 17,9 g de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.2), p.f. 136-138°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,44-2,72 (señales br, 4H total), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,78-3,48 (señales br, 4H total), 3,59 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,41 (s, 1H), 5,12 (br m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,10 (d, 1H) (mezcla de tautómeros ceto-enol, mostradas las señales de isómero forma diceto principal).

LC/MS (ES +): 363 (M + H)⁺, LC/MS (ES-): 361 (MH)⁻

Paso 6: Preparación de éster 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoxi-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-4-ílico éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.2)



5 A una disolución de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (9,0 g, 24,83 mmol), trietilamina (6,9 ml, 5,0 g, 49,66 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,82 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una disolución de cloroformiato de etilo (3,09 ml, 3,5 g, 32,28 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante una hora, y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para separar las sales. El filtrado se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1). Rendimiento: 9,63 g de éster 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoxi-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-4-ílico éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.2) en forma de un sólido blanco, p.f. 109-111°C.

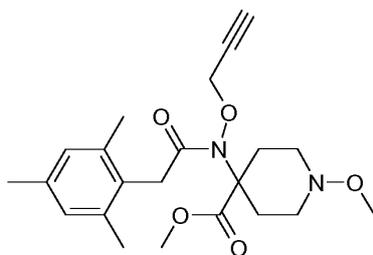
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,06 (t, 3H), 1,75-2,05 (br m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (br m, 2H), 2,89 (br m, 1H), 3,15-3,45 (br m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,99 (q, 2H), 5,07 (br s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

LC/MS (ES +): 435 (M + H)⁺

15 EJEMPLO 12: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-prop-2-iniloxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.8)

(O-alkilación con ácido hidroxámico y ciclación escalonadas)

Paso 1: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{prop-2-iniloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]amino}-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.4)

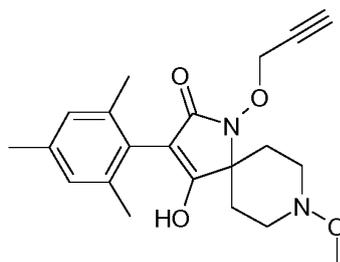


20 A una disolución de éster metílico del ácido 4-{hidroxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]amino}-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.3 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, paso 4) (500 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (66 mg, dispersión al 55% p/p en aceite mineral, 1,51 mmol) en 2 porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se trató, gota a gota, con bromuro de propargilo (202 mg, 1,65 mmol) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para separar las sales. El filtrado se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2). Rendimiento: 321 mg de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{prop-2-iniloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]amino}-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.4) en forma de una goma incolora.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,90-3,34 (señales br, 8H total), 2,21 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,68 (t, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,77 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,65-4,89 (br m, 2H), 6,84 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 403 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-prop-2-iniloxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.8)



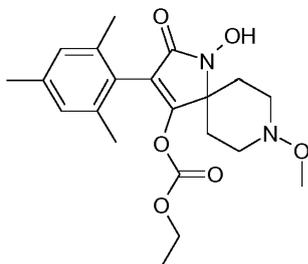
5 A una disolución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{prop-2-iniloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]amino}-piperidina-4-carboxílico (150 mg, 0,41 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a 0°C se añadió metóxido de sodio (33 mg, 0,62 mmol) en una porción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se acidificó a pH 5-6 con una disolución acuosa de HCl, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo a fondo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1). Rendimiento: 14 mg de 4-hidroxi-8-metoxi-1-prop-2-iniloxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.8) en forma de un sólido de color tostado.

10 ¹H-RMN (CD₃OD): 1,97-2,08 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,23 -2,32 (m, 2H), 3,04 (br s, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,76 (br s, 2H), 6,89 (s, 2H)

LC/MS (ES +): 371 (M + H)⁺

EJEMPLO 13: Preparación de éster etílico éster 8-metoxi-2-oxo-1-(tetrahidro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.9)

15 Paso 1: Preparación de éster etílico éster 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.11)

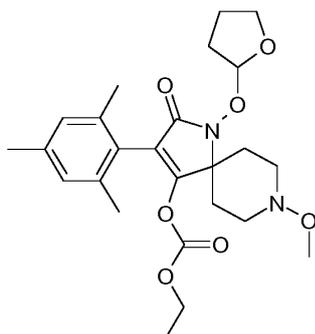


20 A una disolución de éster etílico éster 8-metoxi-1-metoximetoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico ácido (compuesto P1ii.7 obtenido en analogía con el ejemplo de preparación 11, paso 6) (1,0 g, 2,23 mmol) en bromotrimetilsilano (4,33 ml, 5,12 g, 33,44 mmol) bajo atmósfera de argón se añadieron tamices moleculares de 3 Å (0,5 g) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró, el filtrado se evaporó, el residuo se trituró con dietil-éter frío, se filtró y se secó. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano → diclorometano/metanol 20:1 → 10:1). Rendimiento: 580 mg de éster etílico éster 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.11) en forma de un sólido blanco, p.f. 154-155°C.

25 ¹H-RMN (CD₃OD): 1,03 (t, 3H), 2,03 (br m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,22 (br m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,94 (br m, 1H), 3,28 (br m, 2H), 3,44 (br m, 1H), 3,54 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 6,87 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 405 (M + H)⁺

30 Paso 2: Preparación de éster etílico éster 8-metoxi-2-oxo-1-(tetrahidro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.9)

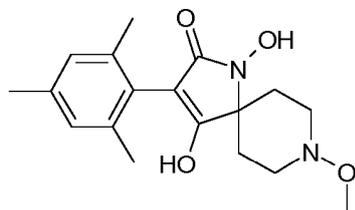


A una disolución de éster etílico éster 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (150 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (3 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió 2,3-dihidro-furano (56 μ l, 52 mg, 0,74 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1). Rendimiento: 114 mg de éster etílico éster 8-metoxi-2-oxo-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico (compuesto del título P1ii.9) en forma de una goma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 1,02 (t, 3H), 1,70-2,22 (señales br, 6H total), 2,12 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,31-2,68 (br m, 2H), 2,86 (br m, 1H), 3,20 (br m, 1H), 3,39 (br m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,00 (q, 2H), 4,18 (q, 1H), 5,62 (br s, 1H), 6,88 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 475 (M + H)⁺

EJEMPLO 14: Preparación de 1,4-dihidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.4)

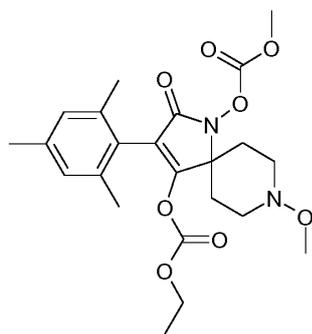


A una disolución de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.6 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, paso 5) (500 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C se añadieron, gota a gota, tamices moleculares de 3Å (0,5 g), seguido por bromotrimetilsilano (1,72 ml, 2,03 g, 13,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua fría, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo a fondo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo). Rendimiento: 40 mg de 1,4-dihidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.4) en forma de un sólido blanco, p.f. 152-154°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,82-2,58 (señales br, 4H total), 2,12 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,93-3,46 (señales br, 4H total), 3,57 (br s, 3H), 6,89 (s, 2H), 9,97 (br s, 1H).

LC/MS (ES +): 333 (M + H)⁺

EJEMPLO 15: Preparación de éster etílico éster 8-metoxi-1-metoxicarboniloxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.13)



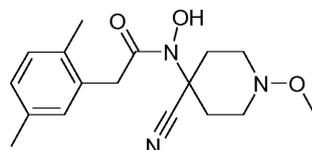
5 A una disolución de éster etílico éster 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-
 ílico del ácido carbónico (ejemplo de preparación 13, paso 1; compuesto P1ii.11) (140 mg, 0,33 mmol), trietilamina
 (93 μ l, 68 mg, 0,67 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0°C se añadió, gota a gota,
 una disolución de clorofornato de metilo (33 μ l, 41 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La suspensión se
 agitó a 0°C durante una hora, y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, se
 diluyó con acetato de etilo y se filtró para separar las sales. El filtrado se lavó con una disolución acuosa saturada de
 10 hidrógeno-carbonato de sodio (2 x 15 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo
 oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2). Rendimiento: 30 mg de éster
 etílico éster 8-metoxi-1-metoxicarboniloxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido
 carbónico (compuesto del título P1ii.13) en forma de una goma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,06 (t, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,20 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,75-3,16 (br m, 2H total), 3,34 (br m, 2H),
 3,55 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (q, 2H), 6,85 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 463 (M + H)⁺

15 EJEMPLO 16: Preparación alternativa de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-
 metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.1)

Paso 1: Preparación de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-2-(2,5-dimetil-fenil)-N-hidroxi-acetamida (compuesto
 P3ii.2)

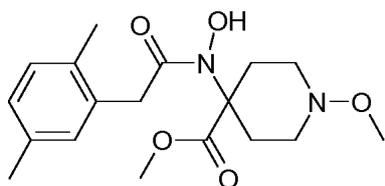


20 A una disolución de 4-hidroxi-amino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (ejemplo de preparación 11, paso 2) (4,0 g,
 23,4 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (3,0 g, 35,7 mmol) en acetato de etilo (35 ml) y agua (25 ml) a 0°C se
 añadió, gota a gota, una disolución de cloruro de (2,5-dimetil-fenil)-acetilo (4,2 g, 23,0 mmol) en acetato de etilo (35
 ml) durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante dos
 25 horas. Las capas del sistema bifásico se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces), las
 capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo
 oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente acetato de etilo/hexano 1:2 \rightarrow 1:1 \rightarrow 2:1).
 Rendimiento: 1,55 g de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-2-(2,5-dimetil-fenil)-N-hidroxi-acetamida (compuesto
 P3ii.2) en forma de un sólido blanco, p.f. 153-156°C.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,11 (br m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (br m, 2H), 2,77 (br m, 1H), 3,10 (br m, 2H), 3,31
 (br m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 6,83 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

IR (CN): ν 2238,0 cm^{-1} . LC/MS (ES +): 318 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-
 carboxílico (compuesto del título P3ii.1)



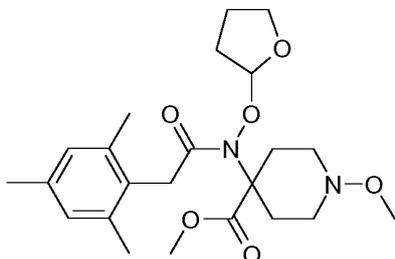
5 A una disolución de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-2-(2,5-dimetil-fenil)-N-hidroxi-acetamida (1,5 g, 4,73 mmol) en metanol (15 ml) a 0°C se añadió lentamente, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (1,26 ml, 2,3 g, 23,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 horas. La mezcla se vertió en hielo (50 g), se neutralizó cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1) para proporcionar 136 mg de un sólido de color blanquecino. Este material se trituró con una disolución de *tert*-butil-metil-éter/hexano 1:4 (2-3 ml), se filtró y se secó. Rendimiento: 82 mg de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P3ii.1) en forma de un sólido blanco, p.f. 140-142°C.

Los datos espectrales eran idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 11, paso 4.

EJEMPLO 17: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-(tetrahydro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.18)

15 (O-alkilación con ácido hidroxámico y ciclación escalonadas)

Paso 1: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(tetrahydro-furan-2-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.6)

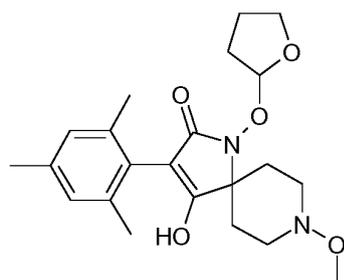


20 A una disolución de éster metílico del ácido 4-[[hidroxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.3 obtenido de forma análoga al ejemplo de preparación 11, paso 4) (70 g, 192,1 mmol) en diclorometano (1500 ml) bajo una atmósfera de argón se añadieron 2,3-dihidro-furano (29,1 ml, 26,9 g, 384,1 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,94 g, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 7 horas, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexano, se filtró y el sólido se secó en vacío. Rendimiento: 70,0 g de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(tetrahydro-furan-2-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.6) en forma de un sólido, p.f. 107-109°C. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

¹H-RMN (CD₃OD): 1,79-2,36 (señales br, 6H total), 2,15 (br s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,26 (br m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,68 (br m, 1H), 6,80 (s, 2H).

30 LC/MS (ES +): 435 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-(tetrahydro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.18)



5 A una disolución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-((tetrahidro-furan-2-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino)-piperidina-4-carboxílico (70 g, 161,1 mmol) en dimetilformamida (350 ml) a 10°C se añadió metóxido de sodio (26,9 g, 483,3 mmol) en cuatro porciones y se continuó agitando a 10°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo a fondo con acetato de etilo (6x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentraron y se secaron en vacío. El residuo se trituró con hexano, se filtró y el sólido se secó. Rendimiento: 51,0 g de 4-hidroxi-8-metoxi-1-(tetrahidro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.18) en forma de un sólido de color tostado, p.f. 144-146°C.

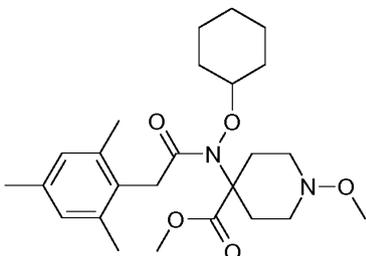
10 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 1,75-2,19 (señales br, 6H total), 2,11 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,28-2,55 (m, 2H), 3,13-3,30 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 6,87 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 403 (M + H)⁺

EJEMPLO 18: Preparación de 1-ciclohexiloxi-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.26)

15 (O-alkilación con ácido hidroxámico vía Mitsunobu y ciclación escalonadas)

Paso 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-{ciclohexiloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.8)

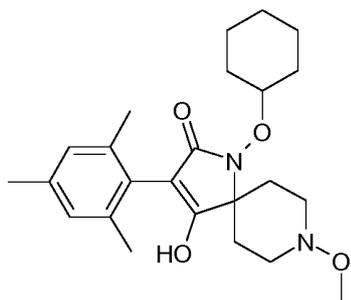


20 A una disolución de trifetilfosfina (0,81 g, 3,09 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (0,64 ml, 0,66 g, 3,10 mmol) y el precipitado resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Éster metílico del ácido 4-{hidroxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.3 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, paso 4) (1,0 g, 2,74 mmol) se añadió adicionalmente, gota a gota, en una porción, seguido de una disolución de ciclohexanol (0,33 ml, 0,31 g, 3,10 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:3). Rendimiento: 690 mg de éster metílico del ácido 4-{ciclohexiloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.8) en forma de una goma incolora.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 1,17-1,59 (señales br, 7H total), 1,68 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,17 (br s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 2H), 6,80 (s, 2H)

LC/MS (ES +): 447 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 1-ciclohexiloxi-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.26)



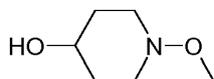
5 A una disolución de éster metílico del ácido 4-{ciclohexiloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (600 mg, 1,34 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió metóxido de sodio (217 mg, 4,02 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo a fondo con acetato de etilo (4x 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:1). Rendimiento: 329 mg de 1-ciclohexiloxi-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.26) en forma de una espuma de color ligeramente tostado. La trituration con hexano dio un sólido blanco, p.f. 10 115-118°C.

¹H-RMN (CD₃OD): 1,20-1,38 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,12-3,29 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 6,90 (s, 2H)

LC/MS (ES +): 415 (M + H)⁺.

15 EJEMPLO 19: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(1-metoxi-piperidin-4-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.26)

Paso 1: Preparación de 1-metoxi-piperidin-4-ol

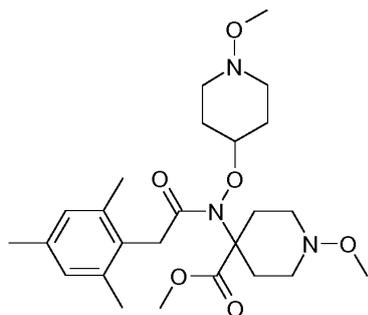


20 A una disolución de 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-1874] (15,0 g, 116,1 mmol) en etanol (430 ml) se añadió en porciones borohidruro de sodio al 96% (2,29 g, 58,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se evaporó a la mitad de su volumen, se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo a fondo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo). Rendimiento: 10,9 g de 1-metoxi-piperidin-4-ol en forma de un líquido.

25 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,46-2,06 (señales br, 5H total), 2,34-3,40 (señales br, 4H total), 3,53 (s, 3H), 3,59-3,96 (señales br, 1H total).

LC/MS (ES +): 132 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(1-metoxi-piperidin-4-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P3ii.26)



30

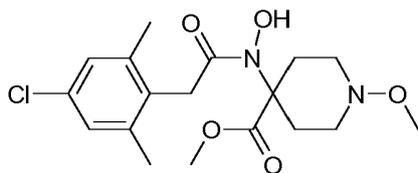
5 A una disolución de trifetilfosfina (1,11 g, 4,23 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (0,83 ml, 0,85 g, 4,24 mmol) y el precipitado resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Éster metílico del ácido 4-{hidroxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.3 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, paso 4) (1,3 g, 3,57 mmol) se añadió adicionalmente, gota a gota, en una porción, seguido de una disolución de 1-metoxi-piperidin-4-ol (0,53 g, 4,04 mmol) en THF (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se concentró en vacío. El residuo se trituró con hexano y se filtró para separar parte del óxido de trifetilfosfina insoluble. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/heptano 3:7 → acetato de etilo). Rendimiento: 861 mg de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(1-metoxi-piperidin-4-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidina-4-carboxílico puro (compuesto del título P3ii.26) en forma de una goma incolora, seguido de una segunda fracción de compuesto P3ii.26 (701 mg) ligeramente contaminado con óxido de trifetilfosfina.

¹H-RMN (CD₃OD, sólo señales seleccionadas): 2,19 (s, 6H, mesitilo CH₃), 2,23 (s, 3H, mesitilo CH₃), 3,52 (br s, 3H, NOCH₃), 3,54 (br s, 3H, NOCH₃), 3,65 (s, 3H, COOCH₃), 6,82 (s, 2H, mesitilo H_{arom}).

LC/MS (ES +): 478 (M + H)⁺

15 EJEMPLO 20: Preparación de éster 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1-etoxicarboniloxi-8-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.115)

Paso 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P3ii.34)

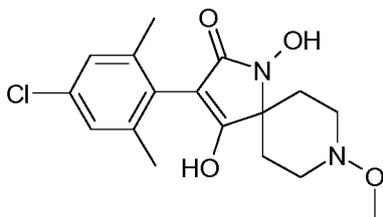


20 A una disolución de cloruro de (4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetilo (2,90 g, 13,4 mmol) en THF (25 ml) se añadió, gota a gota, hidrógeno-carbonato de sodio (1,90 g, 22,7 mmol) a 0°C, seguido de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo de preparación 11, etapa 3; compuesto P4ii.2) (2,73 g, 13,4 mmol) disuelto en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Después de completada la reacción, indicado por TLC y LC/MS, la mezcla de reacción se filtró y el residuo (NaCl) se lavó con THF. El filtrado se concentró a sequedad y se agitó varias veces con pequeñas cantidades de una mezcla de éter/hexano (1:1) para separar los productos secundarios. Finalmente, el compuesto se lavó con éter para dar éster metílico del ácido 4-[[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico puro (compuesto P3ii.34) en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 3,7 g, p.f. 228-231°C.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,77-1,91 (br m, 1H), 1,91-2,05 (br m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,30-2,42 (br m, 1H), 2,45-2,55 (br m, 1H; cubierto por el pico de disolvente DMSO), 2,62-2,80 (br m, 2H), 3,05-3,21 (br m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,70-3,85 (br m, 2H), 7,05 (s, 2H).

LC/MS (ES +): 385/387 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1,4-dihidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.103)



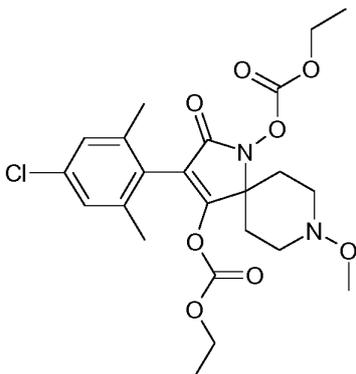
35 A una suspensión de éster metílico del ácido 4-[[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (0,40 g, 1,04 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (0,35 g, 3,12 mmol) en porciones. Después de completar la adición, se continuó agitando a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (0°C), el pH se ajustó a 5,5 mediante la adición de HCl 1N y después se extrajo a fondo con acetato de etilo (tres veces). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de

etilo/ciclohexano 1:1 → acetato de etilo). Rendimiento: 0,14 g de 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1,4-dihidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.103) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 1,95-2,10 (br m, 2H), 2,15-2,30 (br m, 2H), 2,18 (s, 6H), 3,20-3,50 (br m, 4H total), 3,55 (s, 3H), 7,14 (s, 2H).

5 LC/MS (ES +): 353/355 (M + H)⁺

Paso 3: Preparación de éster 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1-etoxicarbonilo-8-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.115)

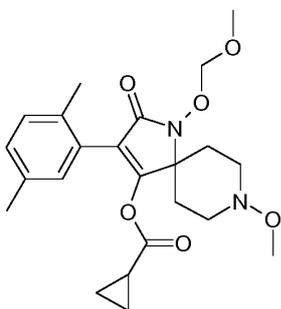


10 A una disolución de 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1,4-dihidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (140 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 72 mg, 0,71 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una disolución de cloroformiato de etilo (0,05 ml, 52 mg, 0,48 mmol) disuelto en THF (2 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (0°C) y se extrajo a fondo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:4). Rendimiento: 70 mg de éster 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1-etoxicarbonilo-8-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.115) en forma de una goma incolora.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,09 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,08-2,30 (br m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,70-3,13 (br m, 2H total), 3,20-3,42 (br m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 4,38 (br q, 2H), 7,05 (s, 2H).

20 LC/MS (ES +): 497/499 (M + H)⁺

EJEMPLO 21: Preparación de éster 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoximetoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido ciclopropanocarboxílico (compuesto P1ii.4)



25 A una disolución de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.2) (200 mg, 0,55 mmol), trietilamina (0,153 ml, 111 mg, 1,10 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en tetrahidrofurano (6 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (0,066 ml, 75 mg, 0,72 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante 10 minutos, y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para separar sales. El filtrado se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2) para dar 200 mg de un producto oleoso. Este material se trituró con dietil-éter, se filtró y se secó. Rendimiento: 190 mg de

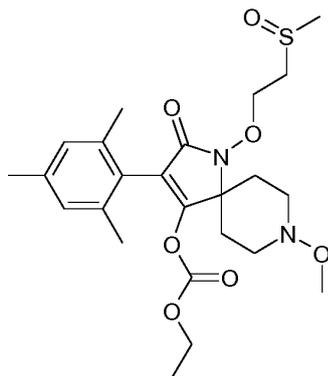
30

ácido éster 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoximetoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-4-ílico del ácido ciclopropanocarboxílico (compuesto del título P1ii.4) en forma de un sólido blanco, p.f. 114-116°C.

¹H-RMN (CDCl₃): 0,75-0,92 (br m, 4H), 1,63 (br m, 1H), 1,72-2,03 (br m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (br m, 2H), 2,88 (br m, 1H), 3,16-3,45 (br m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,07 (br s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (d, 1H).

LC/MS (ES +): 431 (M + H)⁺

EJEMPLO 22: Preparación de éster 1-(2-metanosulfinil-etoxi)-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.111)



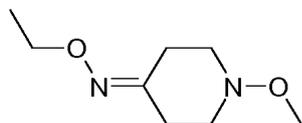
10 A una disolución de éster 8-metoxi-1-(2-metilsulfanil-etoxi)-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-4-ílico éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.110) (400 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (210 mg, MCPBA ~ 70%, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en metabisulfito de sodio acuoso saturado y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 veces), las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol 20:1). Rendimiento: 220 mg de éster 1-(2-metanosulfinil-etoxi)-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-4-ílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.111) en forma de una goma incolora.

15 ¹H-RMN (CD₃OD): 1,03 (t, 3H), 2,05 (br m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,96 (br m, 1H), 3,09-3,46 (br m, 5H total), 3,55 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 4,59 (m, 2H), 6,89 (s, 2H).

20 LC/MS (ES +): 495 (M + H)⁺

EJEMPLO 23: Preparación de 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-etoxi-acetamida (compuesto P3ii.49)

Paso 1: Preparación de 1-metoxi-piperidin-4-ona O-etil-oxima

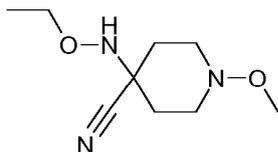


25 Obtenida a partir de 1-metoxi-piperidin-4-ona (20 g, 154,85 mmol), trietilamina (47,4 ml, 34,5 g, 340,66 mmol) e hidrocloreuro de O-etil-hidroxilamina (30,2 g, 309,69 mmol) en metanol (300 ml) según el procedimiento 'EJEMPLO 11, Paso 1'. Rendimiento: 22,02 g de 1-metoxi-piperidin-4-ona O-etil-oxima en forma de un líquido incoloro, viscoso. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,25 (t, 3H), 2,20-3,40 (señales br, 8H total), 3,55 (s, 3H), 4,07 (q, 2H).

LC/MS (ES +): 173 (M + H)⁺

Paso 2: Preparación de 4-etoxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.3)

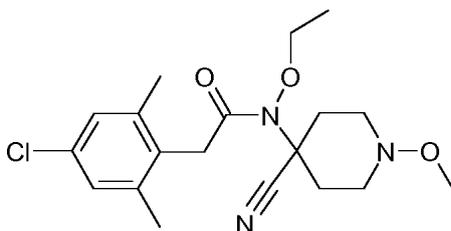


Obtenido a partir de 1-metoxi-piperidin-4-ona O-etil-oxima (10 g, 58,06 mmol), dihidrógeno-fosfato de potasio (31,6 g, 232,20 mmol) en agua (50 ml) a 0-5°C, al que se añadió una disolución de cianuro de potasio (6,81 g, 104,58 mmol) en agua (50 ml) de acuerdo con el procedimiento 'EJEMPLO 11, Paso 2'. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días [tratados en el medio con otra porción de dihidrógeno-fosfato de potasio (7,9 g) y cianuro de potasio (1,9 g)] y a 40°C durante 4 días [tratado de nuevo en el medio con otra porción de dihidrógeno-fosfato de potasio (7,9 g) y cianuro de potasio (1,9 g)]. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, la capa acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo con dietil-éter (4 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:2). Rendimiento: 5,1 g de 4-etoxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.3) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,19 (t, 3H), 1,59-2,29 (señales br, 4H total), 2,64-3,43 (señales br, 4H total), 3,52 (s, 3H), 3,80 (q, 2H), 5,37 (br s, 1H).

IR (CN): ν 2235,3 cm^{-1} . LC/MS (ES +): 200 (M + H)⁺

15 Paso 3: Preparación de 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-etoxi-acetamida (compuesto del título P3ii.49)

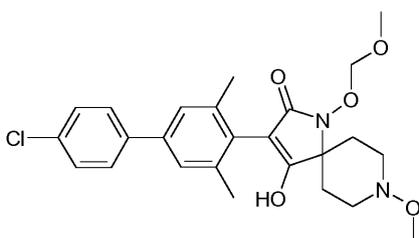


A una disolución de 4-etoxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (2,0 g, 10,04 mmol), trietilamina (3,49 ml, 2,54 g, 25,09 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una disolución de cloruro de (4-cloro-2,6-dimetilfenil)acetilo (2,18 g, 10,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante 15 minutos, y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material bruto se trituró con diisopropil-éter, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1). Rendimiento: 1,53 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-etoxi-acetamida (compuesto del título P3ii.49) en forma de un aceite incoloro, que solidificó al dejarlo en reposo, p.f. 100-103°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,36 (t, 3H), 2,00-3,44 (señales br, 8H total), 2,24 (s, 6H), 3,51 (br s, 3H), 3,63 (br d, 1H), 4,04 (br d, 1H), 4,13 (br q, 2H), 7,04 (s, 2H).

30 IR (CN): ν 2243,4 cm^{-1} . LC/MS (ES +): 380/382 (M + H)⁺

EJEMPLO 24: Preparación de 3-(4'-cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-il)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.15)



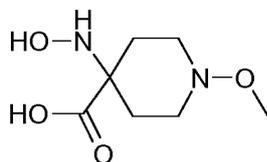
5 A una suspensión de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.14) (500 mg, 1,13 mmol) en dimetoxietano (22 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (65 mg, 0,056 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de otra adición de agua (4,3 ml), ácido 4-clorofenilborónico (213 mg, 1,36 mmol) y carbonato de sodio (410 mg, 3,87 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a temperatura ambiente con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 5:3) para dar 150 mg de un producto gomoso. Este material se trituró con metanol, se filtró y se secó. Rendimiento: 90 mg de 3-(4'-cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-il)-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.15) en forma de un sólido blanco, p.f. 128°C (desc).

¹H-RMN (CDCl₃, solo señales seleccionadas): 2,27 (br s, 6H, mesitilo CH₃), 3,60 (br. s, 3H, OCH₃), 3,62 (br s, 3H, OCH₃), 5,05 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 7,26 (s, 2H, H_{arom}), 7,39 (d, 2H, H_{arom}), 7,49 (d, 2H, H_{arom}).

LC/MS (ES +): 473/475 (M + H)⁺

15 EJEMPLO 25: Preparación alternativa de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P4ii.2)

Paso 1: Preparación de ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P4ii.4)

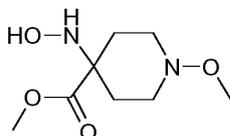


20 Se añadió 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.1) (1,5 g, 8,76 mmol) en dos porciones a ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, se obtuvo una disolución de color amarillo que se mantuvo a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (30 ml), se calentó a reflujo durante 4 horas, después se vertió en hielo (25 g) y se neutralizó con amoníaco acuoso al 25% bajo enfriamiento a pH 7-8. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo sólido blanco se trituró con agua caliente (40°C) metanol (3x 50 ml), se filtró y las fases de metanol reunidas se concentraron. El residuo se trató con tolueno (3 x 50 ml) para separar el agua azeotrópicamente hasta peso constante, a continuación se trituró con tetrahidrofurano, se filtró y se secó. Rendimiento: 1,58 g de ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto P4ii.4) en forma de un sólido blanco, p.f. 180°C (desc.).

¹H-RMN (CD₃OD): 1,54- 2,29 (señales br, 4H total), 2,82 (br m, 2H), 3,07-3,26 (señales br, 2H total), 3,49 (s, 3H).

LC/MS (ES +): 191 (M + H)⁺

30 Paso 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P4ii.2)



35 A una suspensión de ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (1,0 g, 5,26 mmol) en metanol (25 ml) a 0-10°C se añadió cloruro de tionilo (1,14 ml, 1,88 g, 15,77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua helada (20 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con dietil-éter (3 x 25 ml), las capas orgánicas reunidas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Rendimiento: 0,53 g de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (compuesto del título P4ii.2) en forma de un aceite viscoso, de color amarillento. Este material era idéntico al compuesto descrito anteriormente en la preparación 'EJEMPLO 11, Paso 3'.

40 LC/MS (ES +): 205 (M + H)⁺

ES 2 672 903 T3

Los compuestos de la fórmula I de la Tabla P1ii, los compuestos de la Tabla P2ii y los compuestos intermedios enumerados en las Tablas P3ii y P4ii se pueden preparar por procedimientos análogos. Uno cualquiera de los siguientes métodos LC-MS se utilizó para caracterizar los compuestos:

Método A

- 5 MS: Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo individual); Método de ionización: electroproyección; Polaridad: iones positivos/negativos; Capilar (kV) 3,00, Cono (V) 30,00, Extractor (V) 2,00, Temperatura fuente (°C) 100, Temperatura de Desolvatación (°C) 250, Flujo de Gas del Cono (L/h) 50, Flujo de Gas de Desolvatación (L/h) 400; Intervalo de masas 150 a 1000 ó 100 a 900 Da.
- 10 LC: HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba cuaternaria (ZCQ) / bomba binaria (ZDQ), compartimiento de columna caldeada y un detector de matriz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angström, 30 x 3 mm, Temp: 60°C; Intervalo de longitudes de onda DAD (nm): 200 a 500; Gradiente de disolvente: A = agua + HCOOH al 0,05% v/v, B = Acetonitrilo/Metanol (4:1, v/v) + HCOOH al 0,04% v/v.

| Tiempo (min) | A% | B% | Caudal (ml/min) |
|--------------|------|-------|-----------------|
| 0,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 2,00 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,80 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,90 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 3,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |

15 Método B

- MS: Espectrómetro de masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo individual); Método de ionización: electroproyección; Polaridad: iones positivos/negativos; Capilar (kV) 3,80, Cono (V) 30,00, Extractor (V) 3,00, Temperatura fuente (°C) 150, Temperatura de Desolvatación (°C) 350, Flujo de Gas del Cono (L/h) DESCONECTADO, Flujo de Gas de Desolvatación (L/h) 600; Intervalo de masas 150 a 1000 (100 a 1500 para Masa Baja) o 100 a 900 Da.

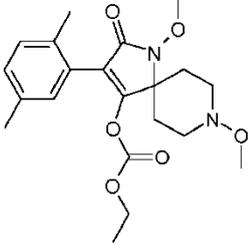
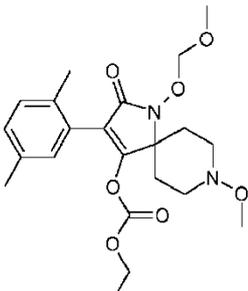
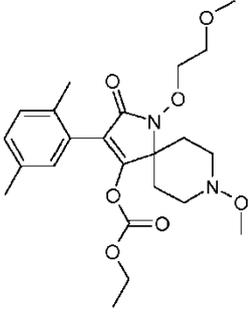
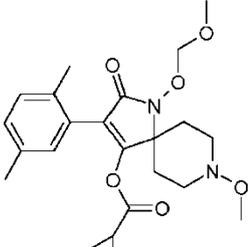
- 20 LC: HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba binaria, compartimiento de columna caldeada y un detector de matriz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angström, 30 x 3 mm, Temp: 60°C; Intervalo de longitudes de onda DAD (nm): 200 a 500; Gradiente de disolvente: A = agua + HCOOH al 0,05% v/v, B = Acetonitrilo/Metanol (4:1, v/v) + HCOOH al 0,04% v/v.

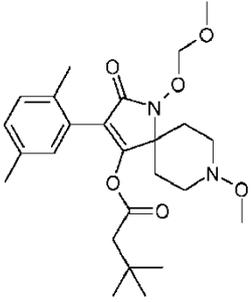
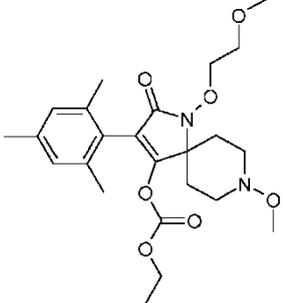
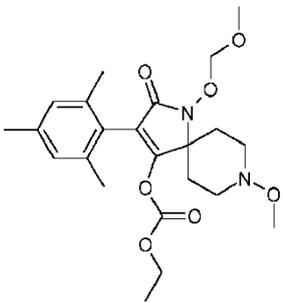
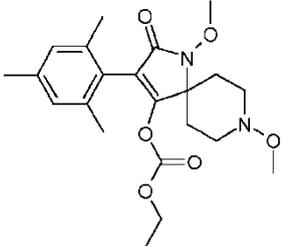
| Tiempo (min) | A% | B% | Caudal (ml/min) |
|--------------|------|-------|-----------------|
| 0,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 2,00 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,80 | 0,0 | 100,0 | 1,700 |
| 2,90 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |
| 3,00 | 95,0 | 5,0 | 1,700 |

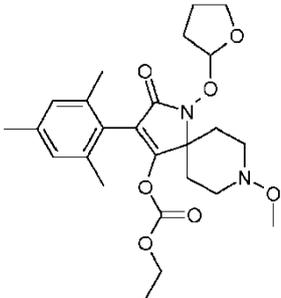
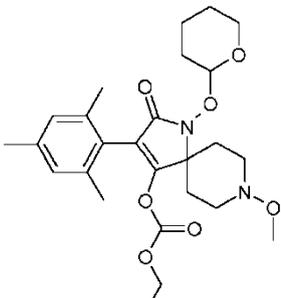
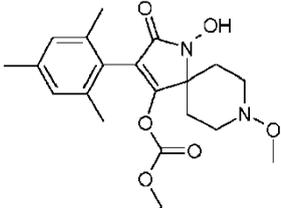
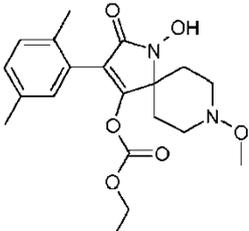
- 25 Los valores característicos obtenidos para cada uno de los compuestos eran el tiempo de retención ("R_t", registrado en minutos) y el ion molecular tal como se indica en la Tabla P1ii, la Tabla P2ii, la Tabla P3ii y la Tabla P4ii.

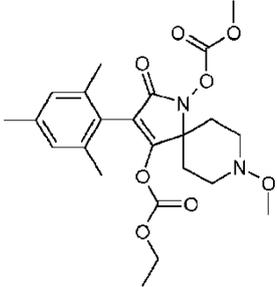
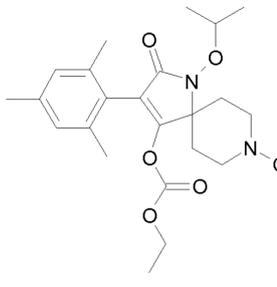
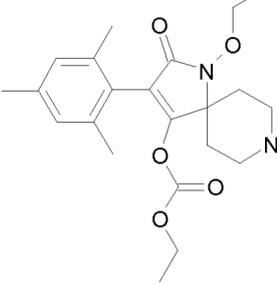
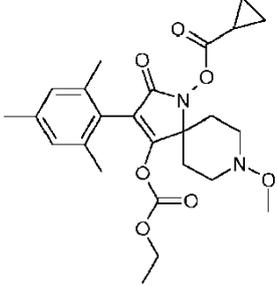
Tabla P1ii: Datos físicos de los compuestos de fórmula I:

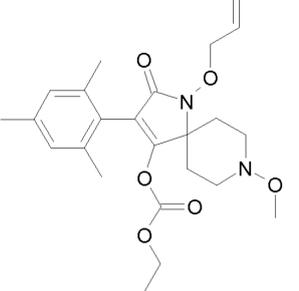
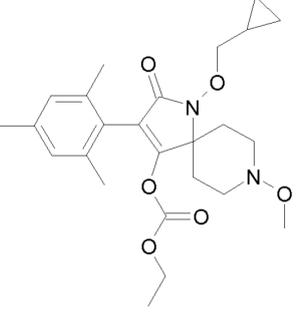
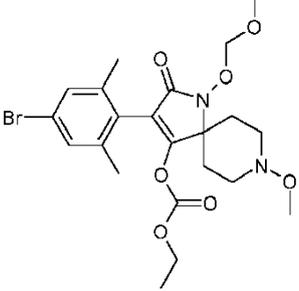
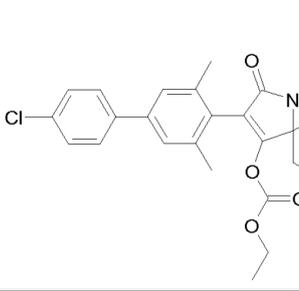
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|----|--------|
| | | | | |

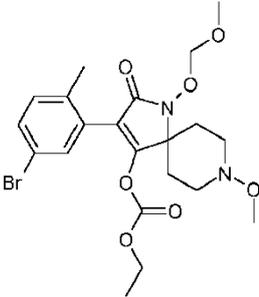
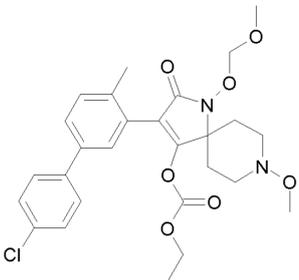
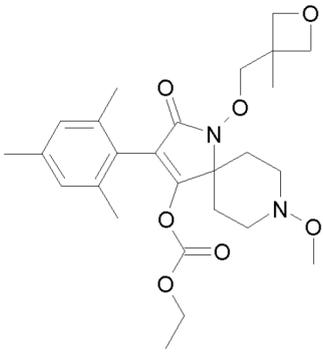
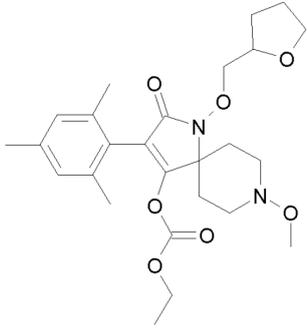
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|--|-----------------|--|
| P1ii.1 |  | goma | LC/MS: 405 (M+H) ⁺ R _t = 1,88 min |
| P1ii.2 |  EJEMPLO 11, paso 6 | 109-111 °C | LC/MS: 435 (M+H) ⁺ R _t = 1,90 min |
| P1ii.3 |  | goma | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |
| P1ii.4 |  EJEMPLO 21 | 114-116°C | LC/MS: 431 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |

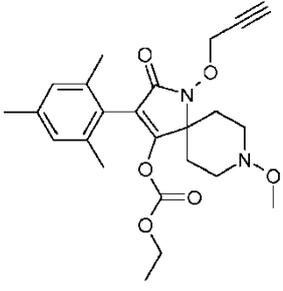
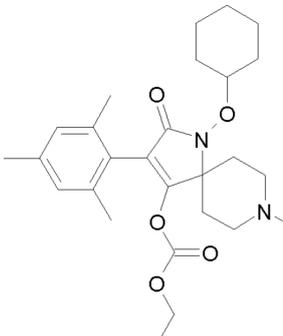
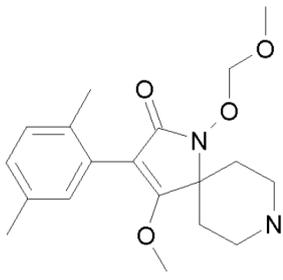
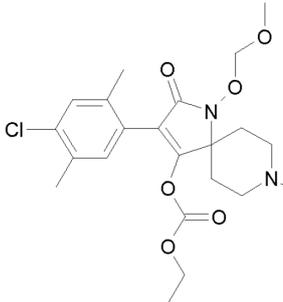
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.5 |  | 93-95°C | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 2,12 min |
| P1ii.6 |  | goma | LC/MS: 463 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.7 |  | 109-111°C | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.8 |  | 96-97°C | LC/MS: 419 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |

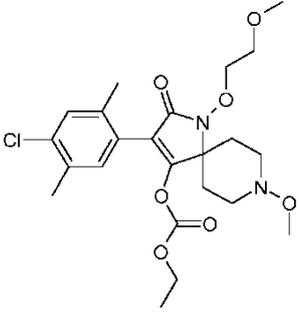
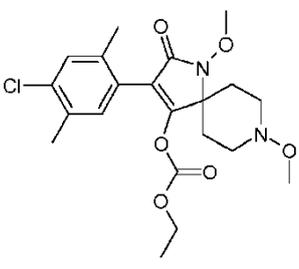
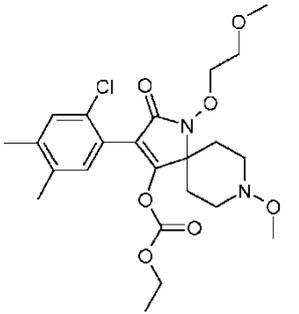
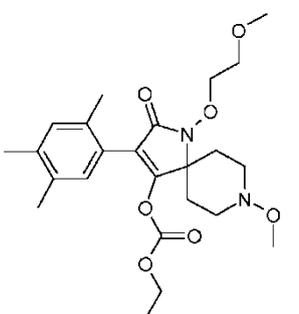
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.9 |  <p>EJEMPLO 13, paso 2</p> | 100-102°C | LC/MS: 475 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |
| P1ii.10 |  | 130-132°C | LC/MS: 489 (M+H) ⁺ R _t = 2,05 min |
| P1ii.11 |  <p>EJEMPLO 13, paso 1</p> | 154-155°C | LC/MS: 405 (M+H) ⁺ R _t = 1,79 min |
| P1ii.12 |  | 78-81°C | LC/MS: 391 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |

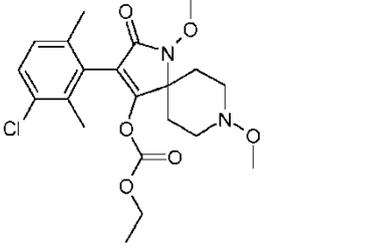
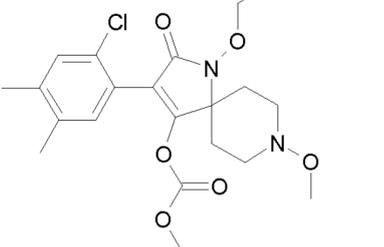
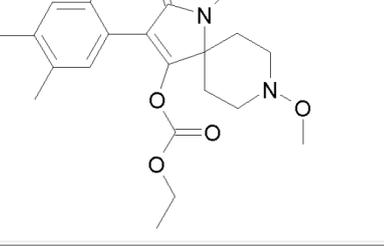
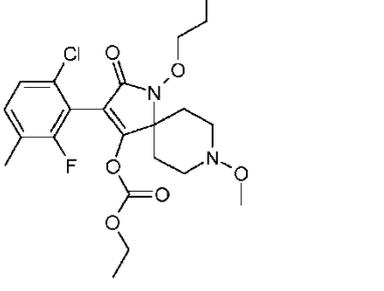
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.13 |  <p>EJEMPLO 15</p> | goma | LC/MS: 463 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |
| P1ii.14 |  | goma | LC/MS: 447 (M+H) ⁺ R _t = 2,07 min |
| P1ii.15 |  | 84-86°C | LC/MS: 433 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |
| P1ii.16 |  | goma | LC/MS: 473 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |

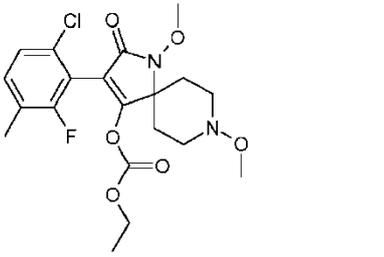
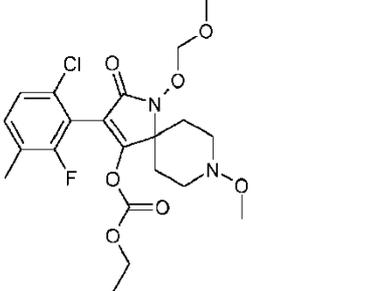
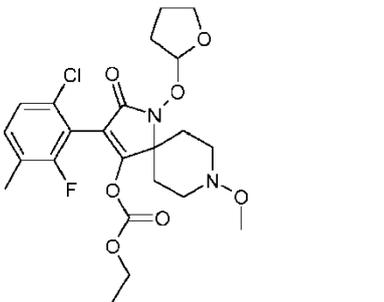
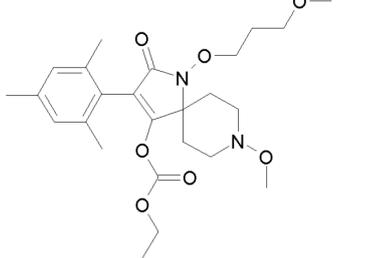
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.17 |  | | | |
| P1ii.18 |  | | | |
| P1ii.19 |  | 83-85°C | | LC/MS: 513/515 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P1ii.20 |  | 110-113°C | | LC/MS: 545/547 (M+H) ⁺ R _t = 2,20 min |

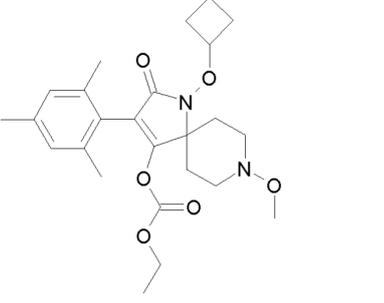
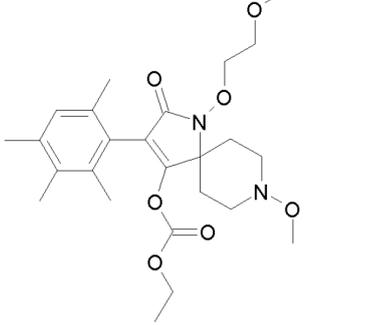
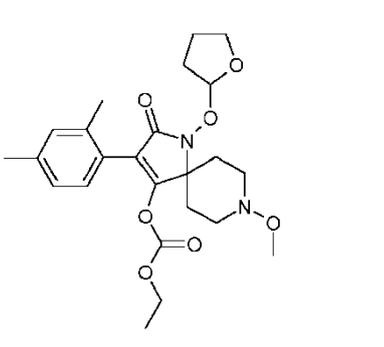
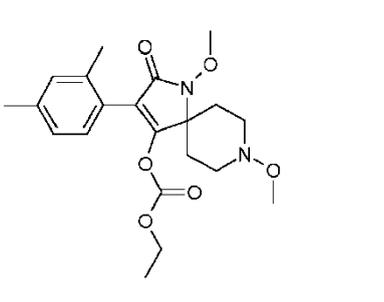
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.21 |  | 118-121°C | LC/MS: 499/501 (M+H) ⁺ R _t = 1,96 min |
| P1ii.22 |  | goma | LC/MS: 531/533 (M+H) ⁺ R _t = 2,15 min |
| P1ii.23 |  | 132-134°C | LC/MS: 489 (M+H) ⁺ R _t = 1,99 min |
| P1ii.24 |  | 53-55°C | LC/MS: 489 (M+H) ⁺ R _t = 2,04 min |

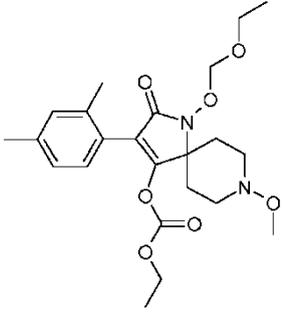
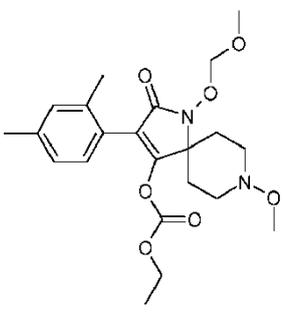
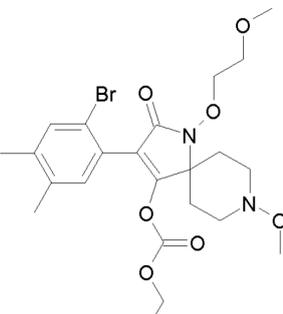
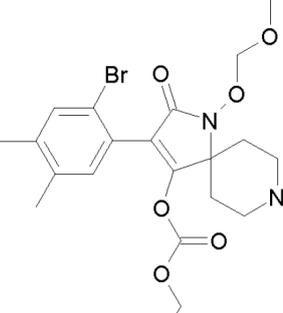
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.29 |  | goma | | LC/MS: 443 (M+H) ⁺ R _t = 1,99 min |
| P1ii.30 |  | goma | | LC/MS: 487 (M+H) ⁺ R _t = 2,19 min |
| P1ii.31 |  | 91-93°C | | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,79 min |
| P1ii.32 |  | goma | | LC/MS: 469/471 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |

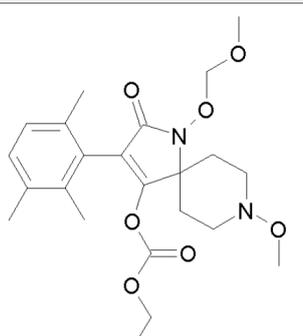
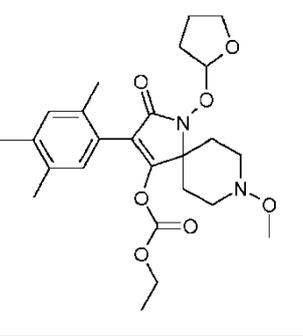
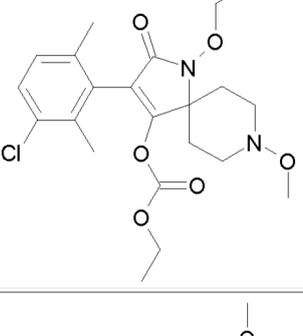
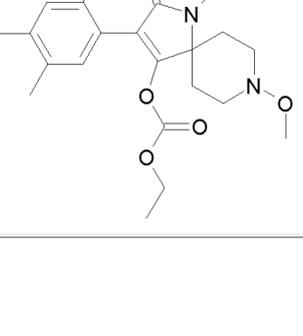
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.33 |  | | | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,93 min |
| P1ii.34 |  | | | LC/MS: 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |
| P1ii.35 |  | | | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P1ii.36 |  | | | LC/MS: 463 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |

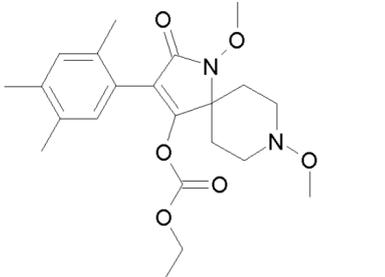
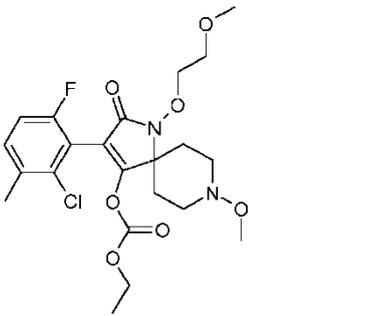
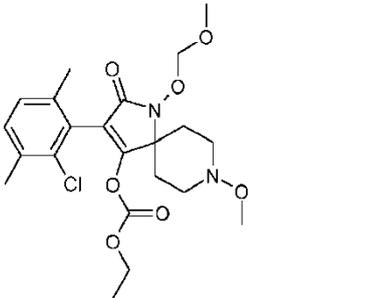
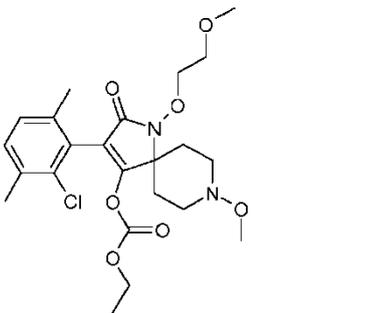
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.37 |  | goma | LC/MS: 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |
| P1ii.38 |  | sólido | LC/MS: 469/471 (M+H) ⁺ R _t = 1,90 min |
| P1ii.39 |  | goma | LC/MS: 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1,84 min |
| P1ii.40 |  | goma | LC/MS: 487/489 (M+H) ⁺ R _t = 1,84 min |

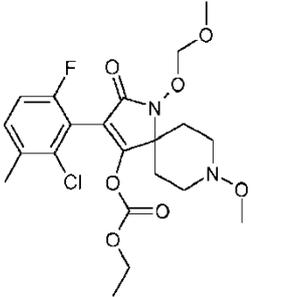
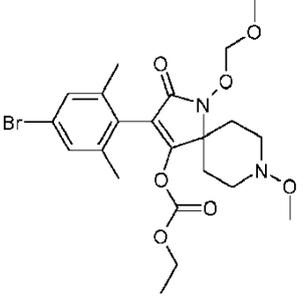
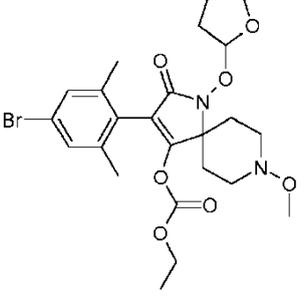
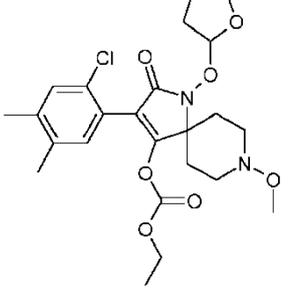
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.41 |  | sólido | LC/MS: 443/445 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |
| P1ii.42 |  | 119-123°C | LC/MS: 473/475 (M+H) ⁺ R _t = 1,85 min |
| P1ii.43 |  | 135-137°C | LC/MS: 499/501 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P1ii.44 |  | 122-125°C | LC/MS: 477 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |

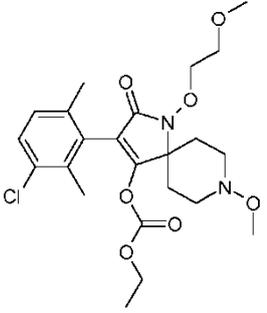
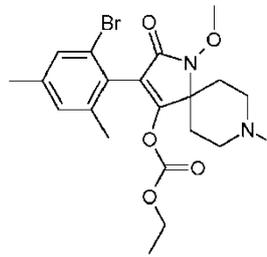
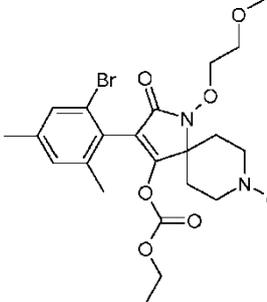
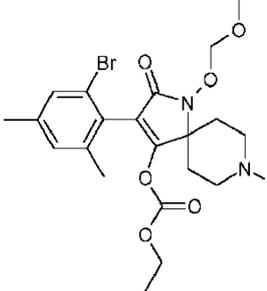
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.45 |  | goma | LC/MS: 459 (M+H) ⁺ R _t = 2,07 min |
| P1ii.46 |  | goma | LC/MS: 477 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.47 |  | goma | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 1,92 min |
| P1ii.48 |  | Goma | LC/MS: 405 (M+H) ⁺ R _t = 1,83 min |

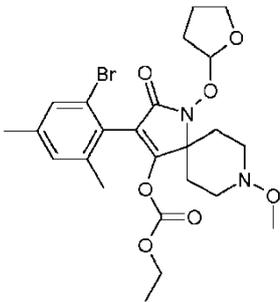
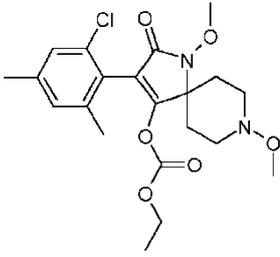
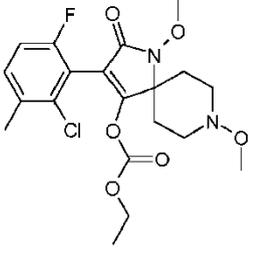
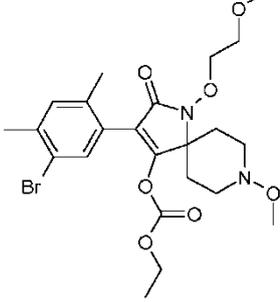
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN | |
|--------------|---|-----------------|----|-----------|--|
| P1ii.49 |  | | | polvo | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.50 |  | | | 128-130°C | LC/MS: 435 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P1ii.51 |  | | | goma | ¹ H-RMN (CDCl ₃): 1,17 (t, 3H), 2,02-2,31 (br m, total 4H), 2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,91-3,47 (br m, total 4H), 3,43 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,72 (br m, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,35 (br m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,35 (s, 1H). |
| P1ii.52 |  | | | goma | LC/MS: 513/515 (M+H) ⁺ R _t = 1,92 min |

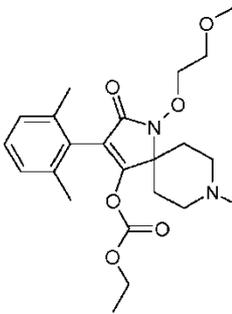
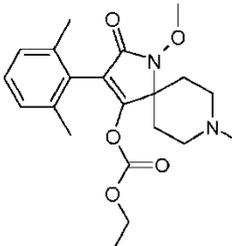
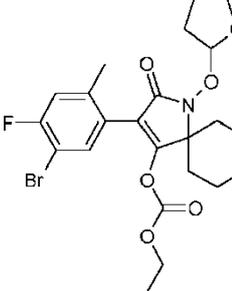
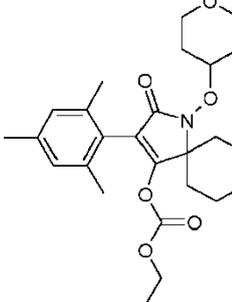
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.53 |  | | | |
| | | goma | | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,90 min |
| P1ii.54 |  | | | |
| | | goma | | LC/MS: 475 (M+H) ⁺ R _t = 1,96 min |
| P1ii.55 |  | | | |
| | | goma | | LC/MS: 469/471 (M+H) ⁺ R _t = 1,96 min |
| P1ii.56 |  | | | |
| | | goma | | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,88 min |

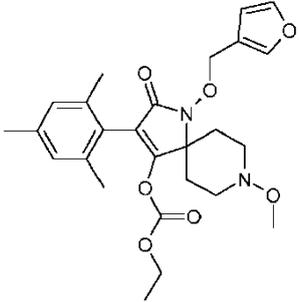
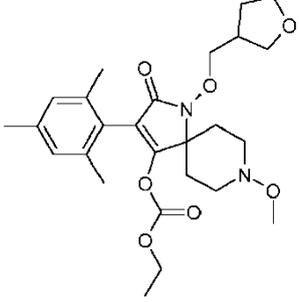
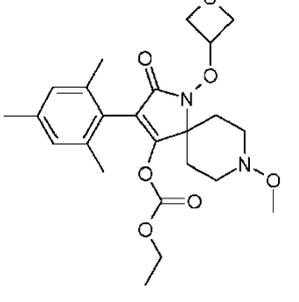
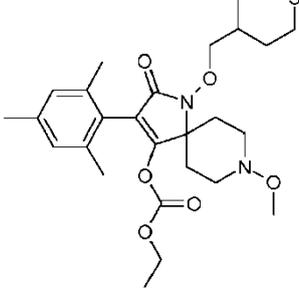
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.57 |  | goma | LC/MS: 419 (M+H) ⁺ R _t = 1,90 min |
| P1ii.58 |  | Goma | LC/MS: 487/489 (M+H) ⁺ R _t = 1,84 min |
| P1ii.59 |  | goma | LC/MS: 469/471 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P1ii.60 |  | Goma | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,86 min |

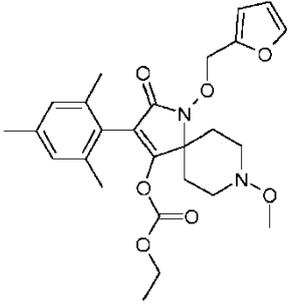
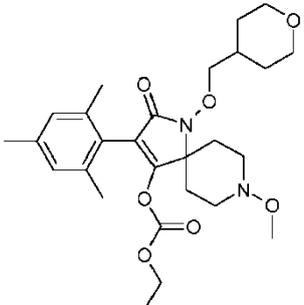
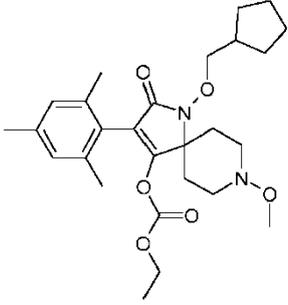
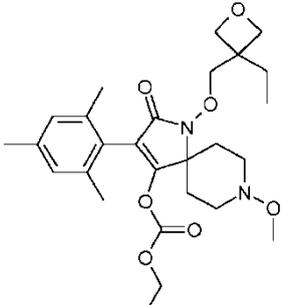
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.61 |  | 116-119°C | LC/MS: 473/475 (M+H) ⁺ R _t = 1,80 min |
| P1ii.62 |  | goma | LC/MS: 513/515 (M+H) ⁺ R _t = 2,01 min |
| P1ii.63 |  | goma | LC/MS: 539/541 (M+H) ⁺ R _t = 2,01 min |
| P1ii.64 |  | Goma | LC/MS: 495/497 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |

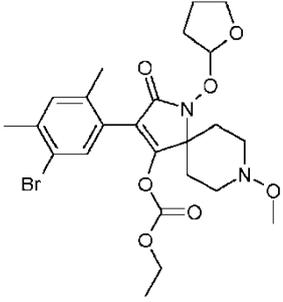
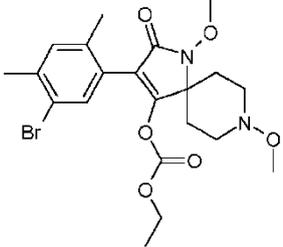
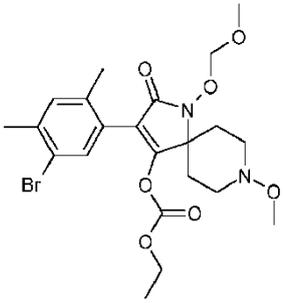
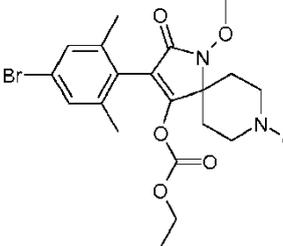
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.65 |  | goma | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |
| P1ii.66 |  | 90-94°C | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P1ii.67 |  | Goma | LC/MS: 527/529 (M+H) ⁺ R _t = 1,92 min |
| P1ii.68 |  | goma | LC/MS: 513/515 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |

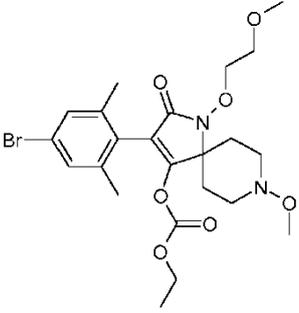
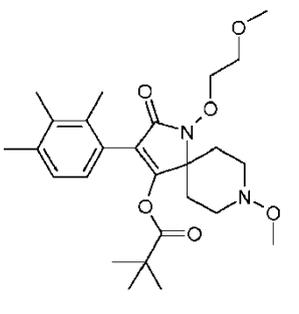
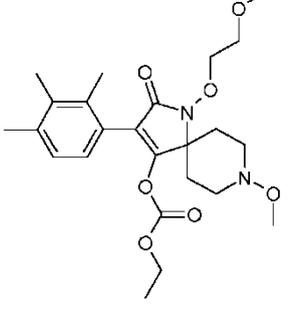
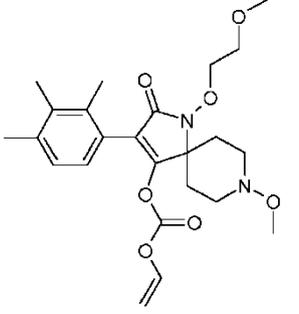
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.69 |  | goma | LC/MS: 539/541 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |
| P1ii.70 |  | goma | LC/MS: 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1,88 min |
| P1ii.71 |  | goma | LC/MS: 443/445 (M+H) ⁺ R _t = 1,79 min |
| P1ii.72 |  | goma | LC/MS: 527/529 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |

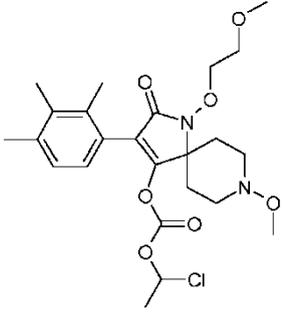
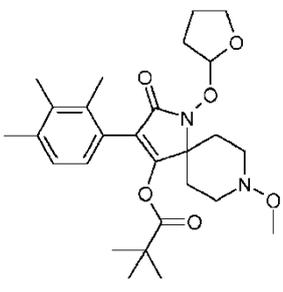
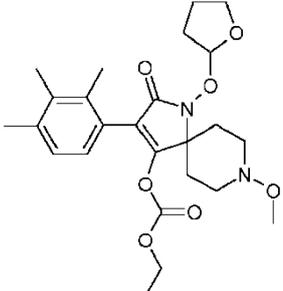
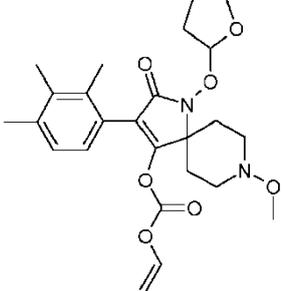
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.73 |  | goma | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,84 min |
| P1ii.74 |  | goma | LC/MS: 405 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |
| P1ii.75 |  | goma | LC/MS: 543/545 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |
| P1ii.76 |  | goma | LC/MS: 489 (M+H) ⁺ R _t = 1,93 min |

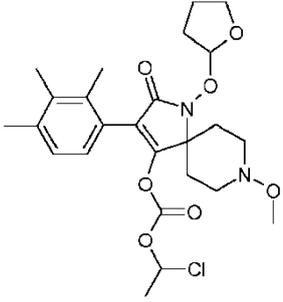
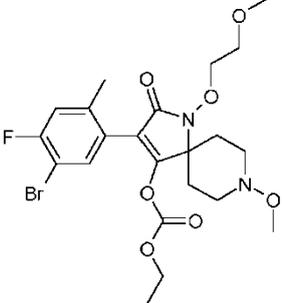
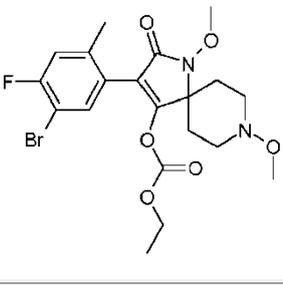
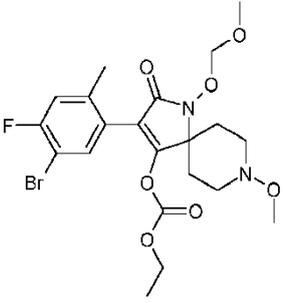
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.77 |  | goma | LC/MS: 485 (M+H) ⁺ R _t = 2,02 min |
| P1ii.78 |  | goma | LC/MS: 489 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.79 |  | goma | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P1ii.80 |  | goma | LC/MS: 519 (M+H) ⁺ R _t = 2,14 min |

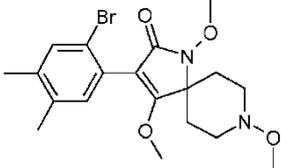
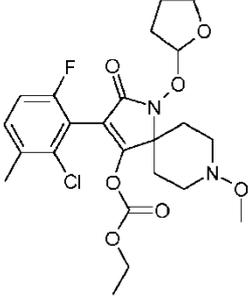
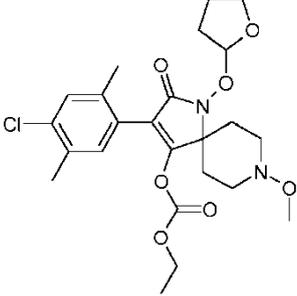
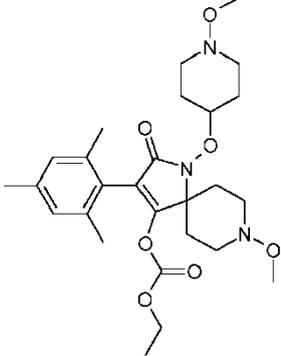
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.81 |  | goma | LC/MS: 485 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P1ii.82 |  | Goma | LC/MS: 503 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |
| P1ii.83 |  | goma | LC/MS: 487 (M+H) ⁺ R _t = 2,23 min |
| P1ii.84 |  | 105-107°C | LC/MS: 503 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |

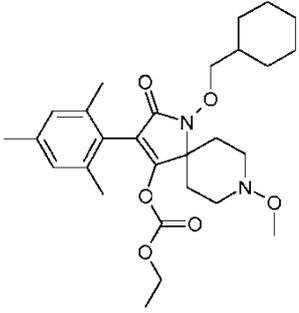
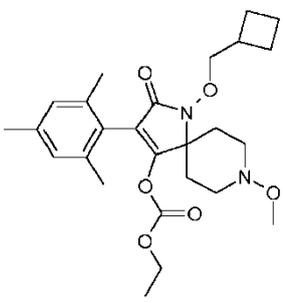
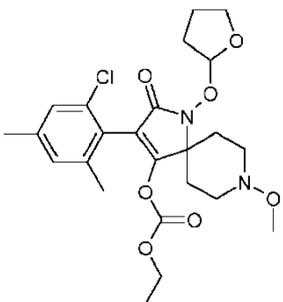
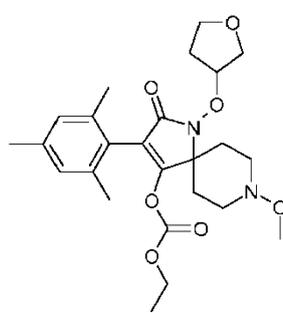
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.85 |  | | | |
| P1ii.86 |  | | | |
| P1ii.87 |  | | | |
| P1ii.88 |  | | | |
| P1ii.85 | | goma | | LC/MS: 539/541 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P1ii.86 | | goma | | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |
| P1ii.87 | | Goma | | LC/MS: 513/515 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.88 | | 113-116°C | | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,96 min |

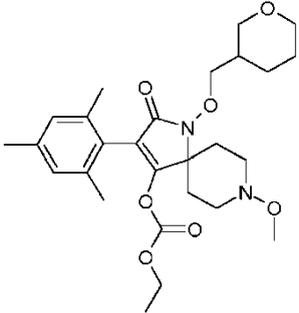
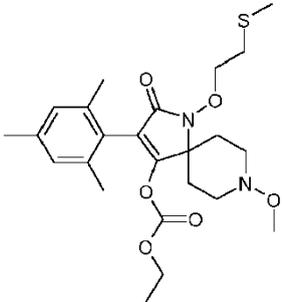
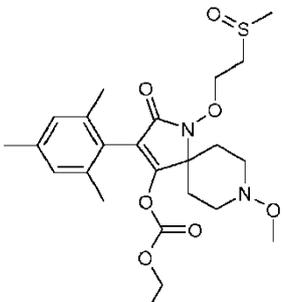
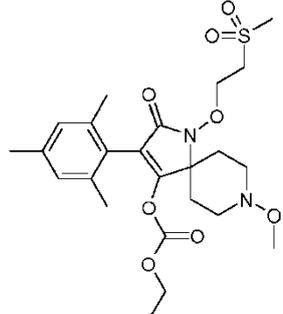
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.89 |  | goma | | LC/MS: 527/529 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |
| P1ii.90 |  | goma | | LC/MS: 475 (M+H) ⁺ R _t = 2,05 min |
| P1ii.91 |  | goma | | LC/MS: 463 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P1ii.92 |  | sólido | | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |

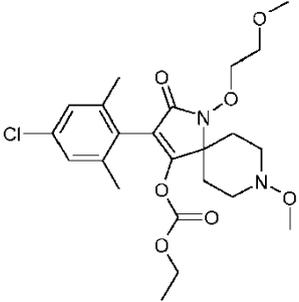
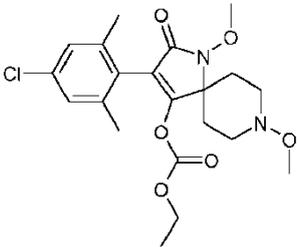
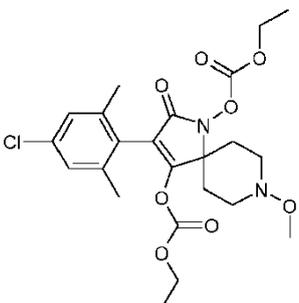
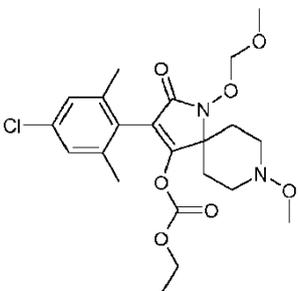
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.93 |  | goma | | LC/MS: 497/499 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |
| P1ii.94 |  | goma | | LC/MS: 487 (M+H) ⁺ R _t = 2,12 min |
| P1ii.95 |  | goma | | LC/MS: 475 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.96 |  | goma | | LC/MS: 473 (M+H) ⁺ R _t = 2,00 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.97 |  | | | LC/MS: 509/511 (M+H) ⁺ R _t = 2,02 min |
| P1ii.98 |  | | | LC/MS: 531/533 (M+H) ⁺ R _t = 1,92 min |
| P1ii.99 |  | | | LC/MS: 487/489 (M+H) ⁺ R _t = 1,93 min |
| P1ii.100 |  | | | LC/MS: 517/519 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.101 |  | goma | LC/MS: 425/427 (M+H) ⁺ R _t = 1,83 min |
| P1ii.102 |  | 134-138°C | LC/MS: 499/501 (M+H) ⁺ R _t = 1,90 min |
| P1ii.103 |  | goma | LC/MS: 495/497 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P1ii.104 |  | goma | LC/MS: 518 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.105 |  | | | LC/MS: 501 (M+H) ⁺ R _t = 2,26 min |
| P1ii.106 |  | | | LC/MS: 473 (M+H) ⁺ R _t = 2,15 min |
| P1ii.107 |  | | | LC/MS: 495/497 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P1ii.108 |  | | | LC/MS: 475 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |

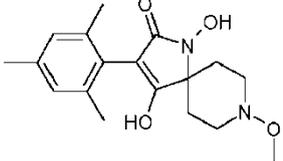
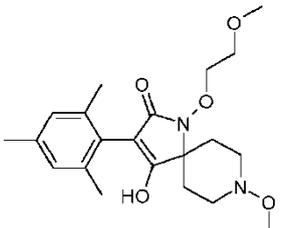
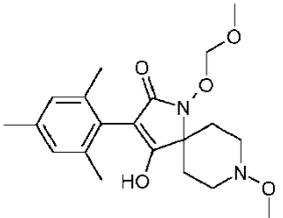
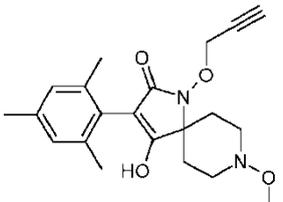
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P1ii.109 |  | goma | LC/MS: 503 (M+H) ⁺ R _t = 2,04 min |
| P1ii.110 |  | goma | LC/MS: 479 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P1ii.111 |  <p data-bbox="331 1500 478 1534">EJEMPLO 22</p> | goma | LC/MS: 495 (M+H) ⁺ R _t = 1,74 min |
| P1ii.112 |  | | |

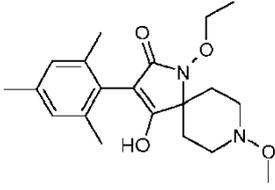
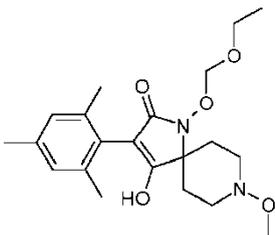
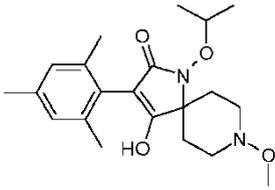
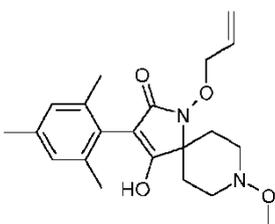
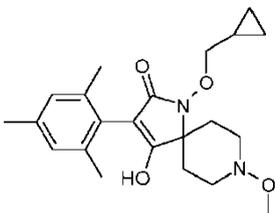
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|----|--|
| P1ii.113 |  | | | |
| | | goma | | LC/MS: 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |
| P1ii.114 |  | | | |
| | | 122-125°C | | LC/MS: 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1,92 min |
| P1ii.115 |  <p>EJEMPLO 20, paso 3</p> | | | |
| | | goma | | LC/MS: 497/499 (M+H) ⁺ R _t = 2,02 min |
| P1ii.116 |  | | | |
| | | goma | | LC/MS: 469/471 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |

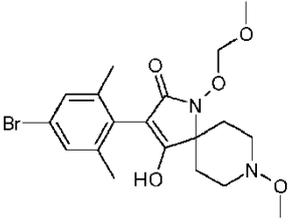
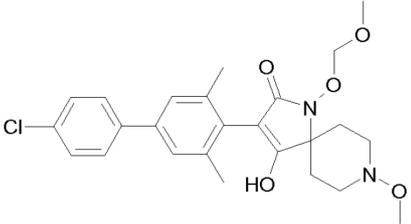
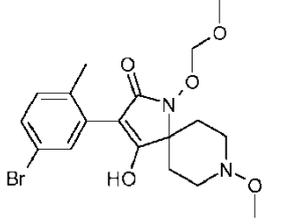
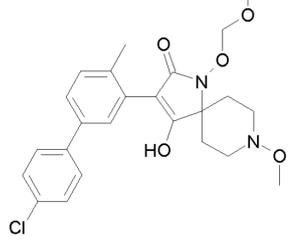
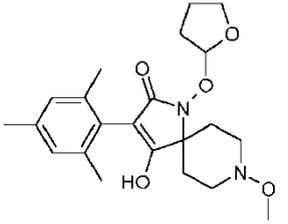
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P1ii.117 | | Goma | LC/MS: 495/497 (M+H) ⁺ R _t = 2,02 min |

Tabla P2ii: Datos físicos de compuestos de fórmula II:

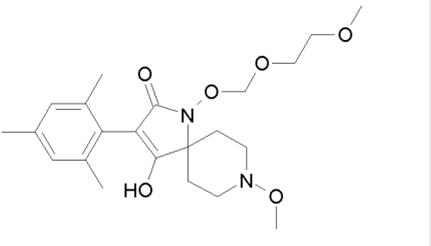
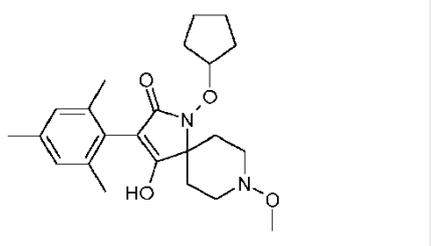
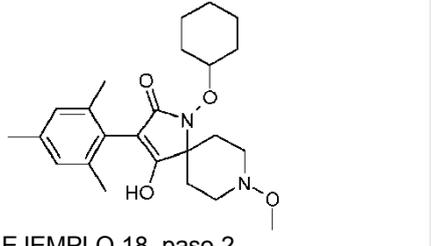
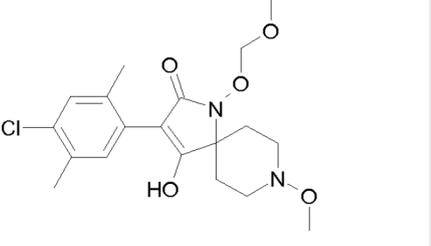
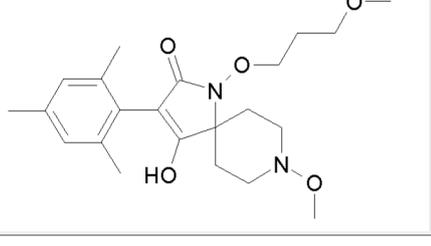
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---------------------------|-----------------|--|
| P2ii.1 | | goma | LC/MS: 333 (M+H) ⁺ R _t = 1,54 min |
| P2ii.2 | <p>EJEMPLO 11, paso 5</p> | 136-138°C | LC/MS: 363 (M+H) ⁺ R _t = 1,55 min |
| P2ii.3 | | goma | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,58 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.4 |  <p>EJEMPLO 14</p> | 152-154°C | LC/MS: 333 (M+H) ⁺ R _t = 1,40 min |
| P2ii.5 |  | 139-142°C | LC/MS: 391 (M+H) ⁺ R _t = 1,61 min |
| P2ii.6 |  | 163-165°C | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |
| P2ii.7 |  | 70°C (desc.) | LC/MS: 347 (M+H) ⁺ R _t = 1,60 min |
| P2ii.8 |  <p>EJEMPLO 12, paso 2</p> | 167-169°C | LC/MS: 371 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |

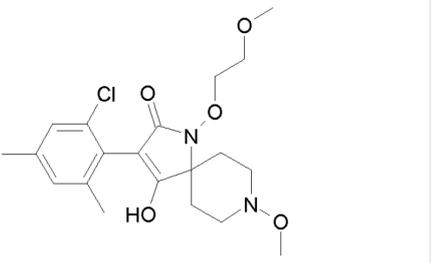
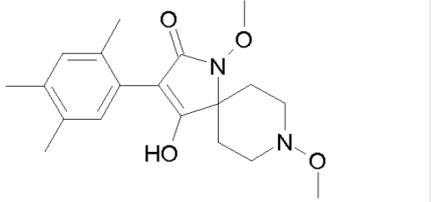
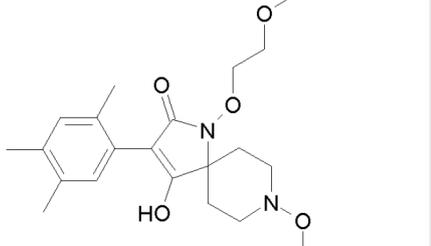
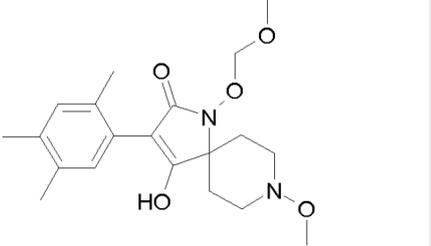
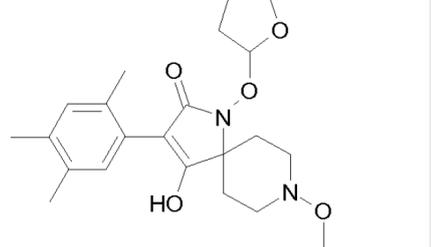
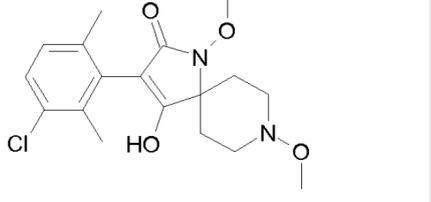
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.9 |  | 168-170°C | LC/MS: 361 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P2ii.10 |  | goma | LC/MS: 391 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |
| P2ii.11 |  | 153-156°C | LC/MS: 375 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P2ii.12 |  | 162-164°C | LC/MS: 373 (M+H) ⁺ R _t = 1,73 min |
| P2ii.13 |  | 150-153°C | LC/MS: 387 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|------------------|--|
| P2ii.14 |  | 190-191°C | LC/MS: 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2ii.15 |  <p>EJEMPLO 24</p> | 128°C (desc.) | LC/MS: 473/475 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |
| P2ii.16 |  | goma | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,63 min |
| P2ii.17 |  | 68-71°C | LC/MS: 459/461 (M+H) ⁺ R _t = 1,93 min |
| P2ii.18 |  <p>EJEMPLO 17, paso 2</p> | 144-146°C | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.19 | | 108-111°C | LC/MS: 417 (M+H) ⁺ R _t = 1,68 min |
| P2ii.20 | | goma | LC/MS: 417 (M+H) ⁺ R _t = 1,72 min |
| P2ii.21 | | 124-126°C | LC/MS: 417 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2ii.22 | | 135-137°C | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 1,87 min |
| P2ii.23 | | 90-93°C | LC/MS: 431 (M+H) ⁺ R _t = 1,81 min |

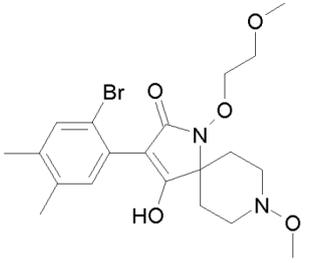
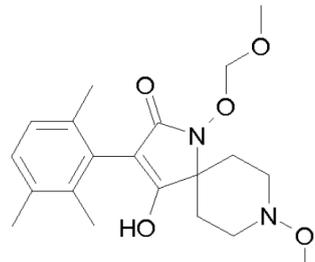
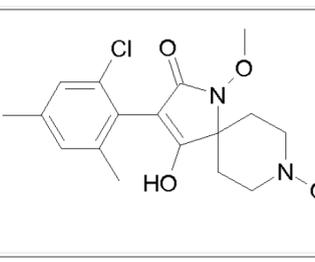
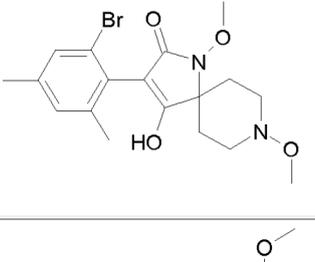
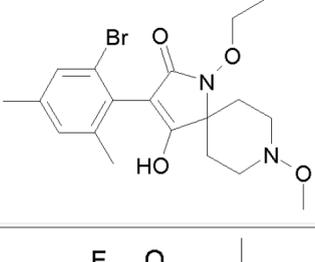
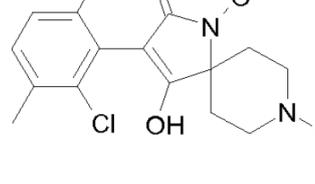
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|--|-----------------|--|
| P2ii.24 |  | 98-100°C | LC/MS: 421 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2ii.25 |  | 144-147°C | LC/MS: 401 (M+H) ⁺ R _t = 1,92 min |
| P2ii.26 |  EJEMPLO 18, paso 2 | 115-118°C | LC/MS: 415 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |
| P2ii.27 |  | 139-143°C | LC/MS: 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P2ii.28 |  | 128-130°C | LC/MS: 405 (M+H) ⁺ R _t = 1,69 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.29 | | 49-54°C | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,68 min |
| P2ii.30 | | goma | LC/MS: 387 (M+H) ⁺ R _t = 1,82 min |
| P2ii.31 | | 92-95°C | LC/MS: 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |
| P2ii.32 | | sólido | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |
| P2ii.33 | | sólido | LC/MS: 389 (M+H) ⁺ R _t = 1,63 min |
| P2ii.34 | | 79-82°C | LC/MS: 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1,55 min |

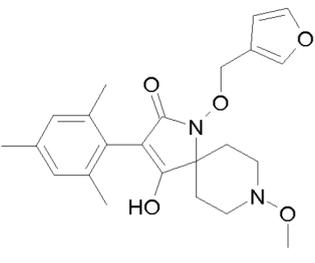
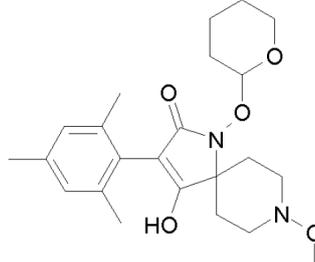
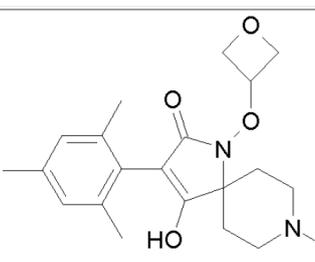
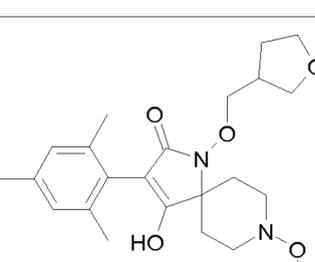
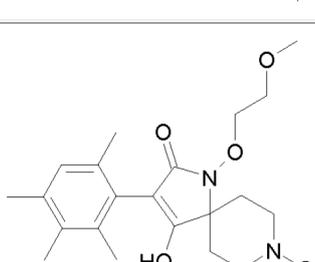
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.35 |  | 161-163°C | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,55 min |
| P2ii.36 |  | goma | LC/MS: 347 (M+H) ⁺ R _t = 1,59 min |
| P2ii.37 |  | goma | LC/MS: 391 (M+H) ⁺ R _t = 1,65 min |
| P2ii.38 |  | goma | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,60 min |
| P2ii.39 |  | goma | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,72 min |
| P2ii.40 |  | goma | LC/MS: 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1,58 min |

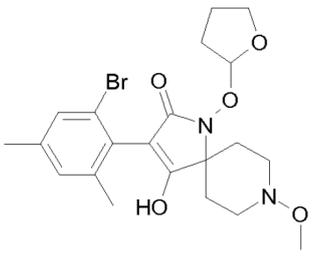
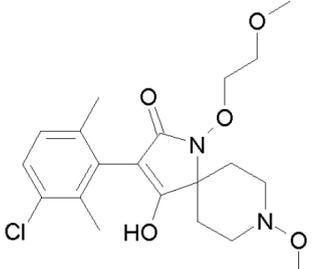
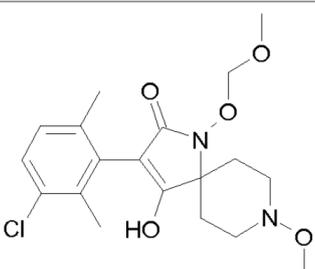
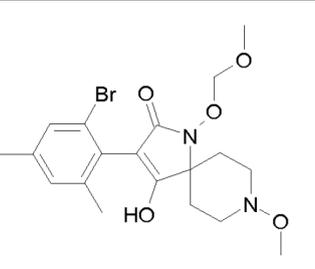
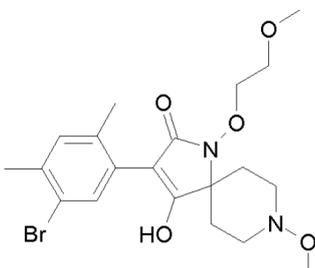
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|---|
| P2ii.41 | | sólido | LC/MS: 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |
| P2ii.42 | | sólido | LC/MS: 395/397 (M-H) ⁻ R _t = 1,64 min |
| P2ii.43 | | sólido | LC/MS: 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |
| P2ii.44 | | goma | ¹ H-RMN (CD ₃ OD, sólo señales seleccionadas): 1,29 (t, 9H, N(CH ₂ CH ₃) ₃), 2,23 (d, ⁴ J(H,F)=1,9Hz, 3H, mesitilo CH ₃), 3,17 (q, 6H, N(CH ₂ CH ₃) ₃), 3,54 (s, 3H, NOCH ₃), 5,62 (br m, 1H, tetrahidrofuranilo CH). |
| P2ii.45 | | sólido | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2ii.46 | | sólido | LC/MS: 401/403 (M+H) ⁺ R _t = 1,54 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.47 | | goma | LC/MS: 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1,57 min |
| P2ii.48 | | sólido | LC/MS: 371/373 (M+H) ⁺ R _t = 1,55 min |
| P2ii.49 | | goma | LC/MS: 361 (M+H) ⁺ R _t = 1,63 min |
| P2ii.50 | | goma | ¹ H-RMN (CD ₃ OD, solo señales seleccionadas): 1,29 (t, 9H, N(CH ₂ CH ₃) ₃), 2,22 (d, ⁴ J(H,F) = 2,2Hz, 3H, mesitilo CH ₃), 3,17 (q, 6H, N(CH ₂ CH ₃) ₃), 3,39 (s, 3H, CH ₂ CH ₂ OCH ₃), 3,54 (s, 3H, NOCH ₃). |
| P2ii.51 | | polvo | LC/MS: 333 (M+H) ⁺ R _t = 1,53 min |
| P2ii.52 | | 133-136°C | |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.53 |  | sólido | LC/MS: 455/457 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P2ii.54 |  | goma | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,57 min |
| P2ii.55 |  | 176-180°C | LC/MS: 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1,55 min |
| P2ii.56 |  | 185-190°C | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,56 min |
| P2ii.57 |  | 148-153°C | LC/MS: 455/457 (M+H) ⁺ R _t = 1,60 min |
| P2ii.58 |  | 83-86°C | LC/MS: 371/373 (M+H) ⁺ R _t = 1,52 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.59 | | 55-57°C | LC/MS: 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1,53 min |
| P2ii.60 | | 155-158°C | LC/MS: 401/403 (M+H) ⁺ R _t = 1,51 min |
| P2ii.61 | | polvo | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |
| P2ii.62 | | 91-92°C | LC/MS: 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |
| P2ii.63 | | 84-85°C | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |

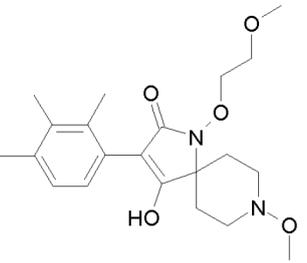
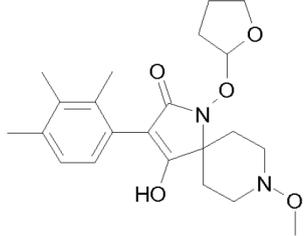
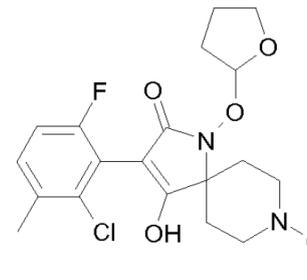
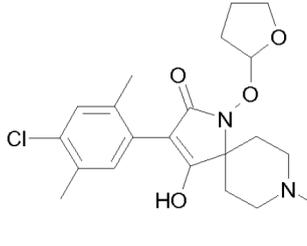
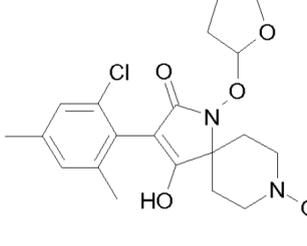
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.64 |  | 154-157°C | LC/MS: 413 (M+H) ⁺ R _t = 1,77 min |
| P2ii.65 |  | 103-106°C | LC/MS: 417 (M+H) ⁺ R _t = 1,77 min |
| P2ii.66 |  | 88-91°C | LC/MS: 389 (M+H) ⁺ R _t = 1,54 min |
| P2ii.67 |  | 69-72°C | LC/MS: 417 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |
| P2ii.68 |  | goma | LC/MS: 405 (M+H) ⁺ R _t = 1,65 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.69 |  | goma | LC/MS: 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |
| P2ii.70 |  | goma | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,61 min |
| P2ii.71 |  | goma | LC/MS: 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1,60 min |
| P2ii.72 |  | 167-171 °C | LC/MS: 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1,58 min |
| P2ii.73 |  | 63-64°C | LC/MS: 455/457 (M+H) ⁺ R _t = 1,72 min |

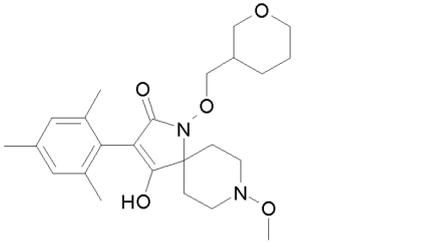
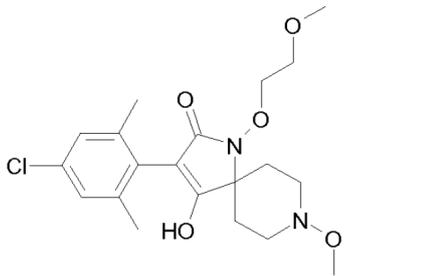
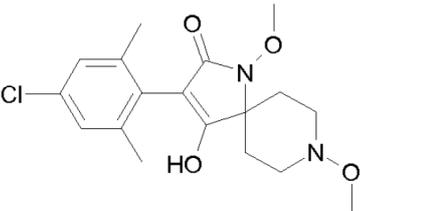
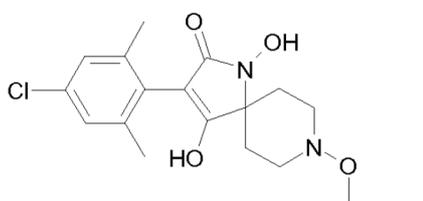
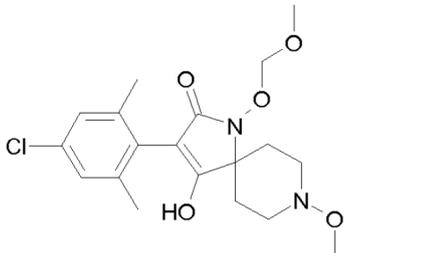
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.74 | | 79-80°C | LC/MS: 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1,70 min |
| P2ii.75 | | 86-87°C | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,69 min |
| P2ii.76 | | 96-97°C | LC/MS: 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1,78 min |
| P2ii.77 | | 141-144°C | LC/MS: 377 (M+H) ⁺ R _t = 1,49 min |
| P2ii.78 | | 153-155°C | LC/MS: 333 (M+H) ⁺ R _t = 1,44 min |
| P2ii.79 | | 188-191 °C | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,63 min |

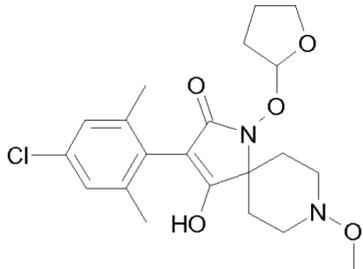
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.80 | | 163-167°C | LC/MS: 455/457 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P2ii.81 | | goma | LC/MS: 471/473 (M+H) ⁺ R _t = 1,70 min |
| P2ii.82 | | 95-98°C | LC/MS: 447 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P2ii.83 | | 155-157°C | LC/MS: 413 (M+H) ⁺ R _t = 1,75 min |
| P2ii.84 | | 100-103°C | LC/MS: 431 (M+H) ⁺ R _t = 1,70 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.85 | | 74-77°C | LC/MS: 415 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |
| P2ii.86 | | 88-91°C | LC/MS: 431 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2ii.87 | | 71-74°C | LC/MS: 459/461 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |
| P2ii.88 | | sólido | LC/MS: 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1,63 min |
| P2ii.89 | | 64-67°C | LC/MS: 445/447 (M+H) ⁺ R _t = 1,65 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.90 |  | sólido | LC/MS: 391 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2ii.91 |  | espuma | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,68 min |
| P2ii.92 |  | 86-89°C | LC/MS: 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1,61 min |
| P2ii.93 |  | 88-91°C | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,74 min |
| P2ii.94 |  | 84-88°C | LC/MS: 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1,63 min |

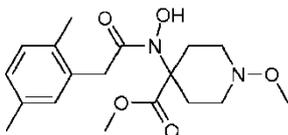
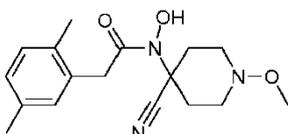
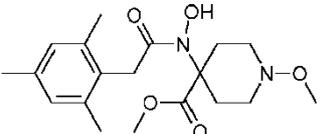
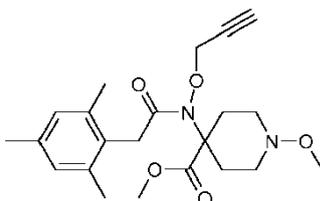
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P2ii.95 | | sólido | LC/MS: 446 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P2ii.96 | | 169-172°C | LC/MS: 429 (M+H) ⁺ R _t = 2,05 min |
| P2ii.97 | | 113-115°C | LC/MS: 401 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P2ii.98 | | 135-138°C | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,57 min |
| P2ii.99 | | 113-115°C | LC/MS: 407 (M+H) ⁺ R _t = 1,72 min |

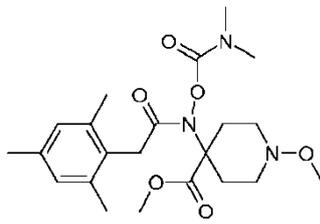
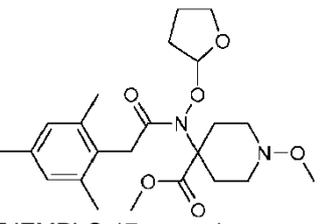
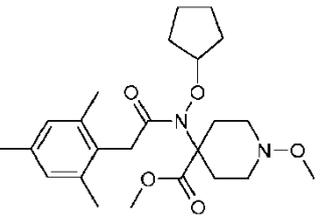
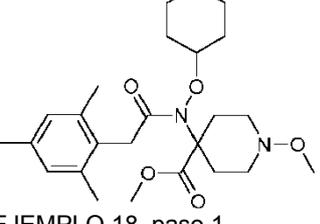
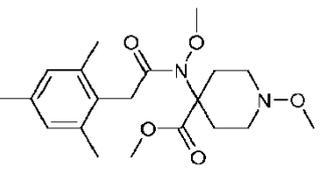
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.100 |  | 98-101°C | LC/MS: 431 (M+H) ⁺ R _t = 1,72 min |
| P2ii.101 |  | 161-164°C | LC/MS: 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1,63 min |
| P2ii.102 |  | 88-92°C | LC/MS: 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1,58 min |
| P2ii.103 |  EJEMPLO 20, paso 2 | sólido | LC/MS: 353/355 (M+H) ⁺ R _t = 1,37 min |
| P2ii.104 |  | 176-178°C | LC/MS: 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1,64 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P2ii.105 |  | 137-139°C | LC/MS: 421/423 (M-H) ⁻ R _t = 1,69 min |

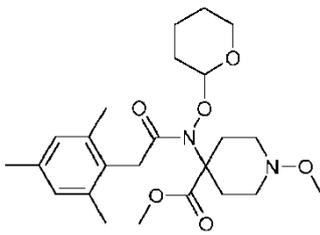
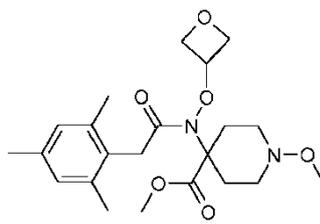
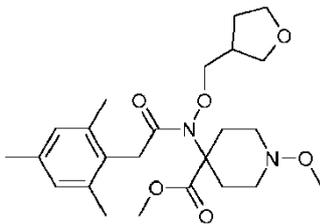
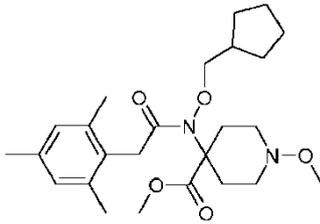
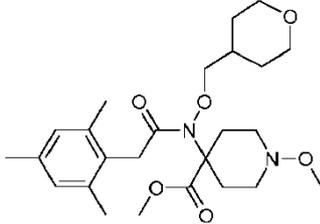
Los compuestos intermedios de la Tabla P3ii se pueden preparar por procedimientos análogos.

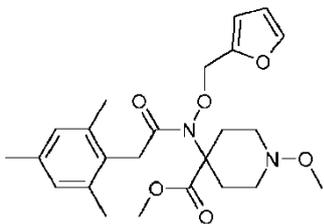
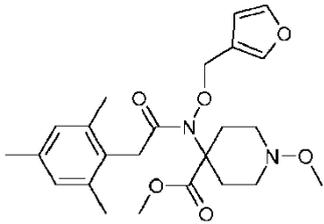
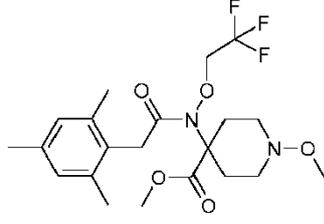
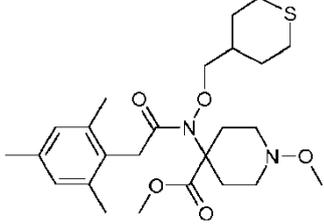
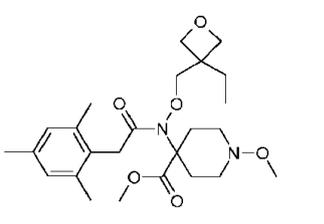
Tabla P3ii: Datos físicos de compuestos intermedios

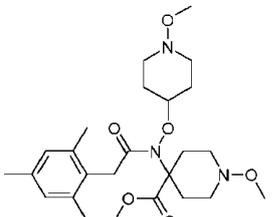
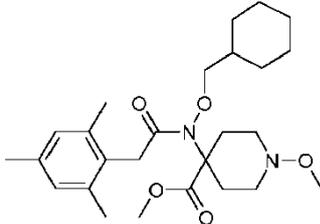
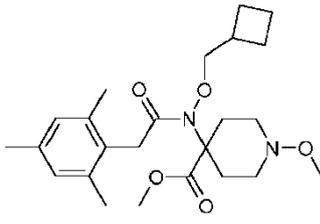
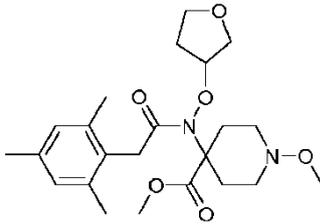
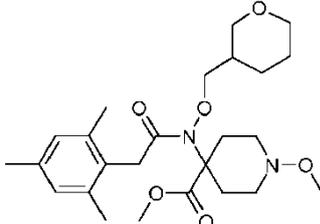
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P3ii.1 |  <p>EJEMPLO 11, paso 4 EJEMPLO 16, paso 2</p> | 140-142°C | LC/MS: 351 (M+H) ⁺ R _t = 1,59 min |
| P3ii.2 |  <p>EJEMPLO 16, paso 1</p> | 153-156°C | LC/MS: 318 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |
| P3ii.3 |  | 199-200°C | LC/MS: 365 (M+H) ⁺ R _t = 1,68 min |
| P3ii.4 |  <p>EJEMPLO 12, paso 1</p> | 108-110°C | LC/MS: 403 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P3ii.5 |  | goma | LC/MS: 436 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |
| P3ii.6 |  <p>EJEMPLO 17, paso 1</p> | 107-109°C | LC/MS: 435 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P3ii.7 |  | goma | LC/MS: 433 (M+H) ⁺ R _t = 2,19 min |
| P3ii.8 |  <p>EJEMPLO 18, paso 1</p> | goma | LC/MS: 447 (M+H) ⁺ R _t = 2,23 min |
| P3ii.9 |  | goma | LC/MS: 379 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P3ii.10 | | goma | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,89 min |
| P3ii.11 | | 55-57°C | LC/MS: 437 (M+H) ⁺ R _t = 1,95 min |
| P3ii.12 | | goma | LC/MS: 419 (M+H) ⁺ R _t = 2,09 min |
| P3ii.13 | | goma | LC/MS: 437 (M+H) ⁺ R _t = 1,86 min |
| P3ii.14 | | sólido | LC/MS: 351 (M+H) ⁺ R _t = 1,59 min |
| P3ii.15 | | 166-167°C | LC/MS: 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P3ii.16 |  | goma | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 2,08 min |
| P3ii.17 |  | goma | LC/MS: 421 (M+H) ⁺ R _t = 1,80 min |
| P3ii.18 |  | goma | LC/MS: 449 (M+H) ⁺ R _t = 1,88 min |
| P3ii.19 |  | goma | LC/MS: 447 (M+H) ⁺ R _t = 2,25 min |
| P3ii.20 |  | goma | LC/MS: 463 (M+H) ⁺ R _t = 1,93 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P3ii.21 |  | goma | LC/MS: 445 (M+H) ⁺ R _t = 2,05 min |
| P3ii.22 |  | goma | LC/MS: 445 (M+H) ⁺ R _t = 1,98 min |
| P3ii.23 |  | goma | LC/MS: 447 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P3ii.24 |  | goma | LC/MS: 479 (M+H) ⁺ R _t = 2,10 min |
| P3ii.25 |  | goma | LC/MS: 463 (M+H) ⁺ R _t = 1,94 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|--|
| P3ii.26 |  <p>EJEMPLO 19, paso 2</p> | goma | LC/MS: 478 (M+H) ⁺ R _t = 1,97 min |
| P3ii.27 |  | goma | LC/MS: 461 (M+H) ⁺ R _t = 2,31 min |
| P3ii.28 |  | goma | LC/MS: 433 (M+H) ⁺ R _t = 2,17 min |
| P3ii.29 |  | 115-117°C | LC/MS: 435 (M+H) ⁺ R _t = 1,85 min |
| P3ii.30 |  | goma | LC/MS: 463 (M+H) ⁺ R _t = 2,01 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|------------------------|-----------------|--|
| P3ii.31 | | goma | LC/MS: 439 (M+H) ⁺ R _t = 2,03 min |
| P3ii.32 | | sólido | LC/MS: 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1,73 min |
| P3ii.33 | | sólido | LC/MS: 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P3ii.34 | EJEMPLO 20, paso 1 | 228-231°C | LC/MS: 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |
| P3ii.35 | | | LC/MS: 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1,86 min |
| P3ii.36 | | | LC/MS: 389/391 (M+H) ⁺ R _t = 1,59 min |
| P3ii.37 | | | LC/MS: 379 (M+H) ⁺ R _t = 1,91 min |

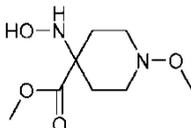
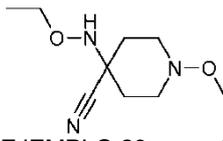
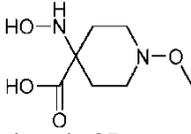
| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P3ii.38 | | 162-163°C | LC/MS: 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1,76 min |
| P3ii.39 | | | LC/MS: 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P3ii.40 | | | LC/MS: 433/435 (M+H) ⁺ R _t = 1,69 min |
| P3ii.41 | | | LC/MS: 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1,69 min |
| P3ii.42 | | | LC/MS: 365 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P3ii.43 | | | LC/MS: 351 (M+H) ⁺ R _t = 1,55 min |
| P3ii.44 | | | LC/MS: 389/391 (M+H) ⁺ R _t = 1,62 min |
| P3ii.45 | | | LC/MS: 365 (M+H) ⁺ R _t = 1,66 min |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|--|
| P3ii.46 | | | LC/MS: 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1,67 min |
| P3ii.47 | | | LC/MS: 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1,71 min |
| P3ii.48 | | | LC/MS: 365 (M+H) ⁺ R _t = 1,65 min |
| P3ii.49 | | 100-103°C | LC/MS: 380/382 (M+H) ⁺ R _t = 1,99 min |

Los compuestos intermedios de la Tabla P4ii se pueden preparar por procedimientos análogos.

Tabla P4ii: Datos físicos de compuestos intermedios

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | MS/RMN |
|--------------|-------------|-----------------|---|
| P4ii.1 | | 130-131°C | ¹ H-RMN (CDCl ₃): 1,55-2,35 (señales br, total 4H), 2,60-3,45 (señales br, total 4H), 3,52 (s, 3H), 5,19 (br s, 1H), 5,42 (brs, 1H). IR (CN): ν 2227,8 cm ⁻¹ . LC/MS (ES ⁺): 172 (M+H) ⁺ ; R _t = 0,31 min. |

| Compuesto N° | Estructuras | Punto de Fusión | de MS/RMN |
|--------------|---|-----------------|---|
| P4ii.2 |  <p>EJEMPLO 11, paso 3</p> | aceite | ¹ H-RMN (CDCl ₃): 1,50-2,40 (señales br, total 4H), 2,76 (br m, 2H), 3,01-3,32 (br m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,58 (br s, 2H). IR (COOMe): v 1731,3 cm ⁻¹ . LC/MS (ES+): 205 (M+H) ⁺ ; R _t = 0,31 min. |
| P4ii.3 |  <p>EJEMPLO 23, paso 2</p> | aceite | ¹ H-RMN (CDCl ₃): 1,19 (t, 3H), 1,59-2,29 (señales br, total 4H), 2,64-3,43 (señales br, total 4H), 3,52 (s, 3H), 3,80 (q, 2H), 5,37 (br s, 1H). IR (CN): v 2235,3 cm ⁻¹ . LC/MS (ES+): 200 (M+H) ⁺ ; R _t = 1,21 min. |
| P4ii.4 |  <p>ejemplo 25, paso 1</p> | 180°C | ¹ H-RMN (CD ₃ OD): 1,54-2,29 (señales br, total 4H), 2,82 (br m, 2H), 3,07-3,26 (señales br, total 2H), 3,49 (s, 3H). LC/MS (ES+): 191 (M+H) ⁺ ; R _t = 0,22 min. |

Ejemplos de compuestos de fórmula I en que Q es iii se describen en el documento WO2009/049851.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo B1 Actividad contra *Rhopalosiphum padi* (pulgón de los cereales) y la seguridad del cultivo

5 El experimento se dividió en dos partes, se utilizó la mitad de las plantas para el bioensayo del pulgón, la otra mitad no estaba infestada con pulgones y se mantuvo para la evaluación del crecimiento de plantas. Una réplica consistió en 4 plantas de trigo por maceta. 5 réplicas se infestaron con una población mixta de pulgones de cereales 6 días después de la siembra. 9 días después de la siembra todas las plantas de trigo (10 réplicas) se pulverizaron con disoluciones de ensayo respectivas. Las disoluciones de ensayo contenían el compuesto de ensayo formulado (25 ppm), el adyuvante Mero (al 0,1% v/v), y el regulador del crecimiento vegetal (PGR) CCC (cloruro de cloromequat, Cycocel®) o trinexapac-etilo (Moddus®). 6 y 17 días después de la aplicación, se evaluaron mortalidad de los pulgones y la fitotoxicidad. La eficacia se calcula con ayuda de la fórmula de Abbott. La evaluación de la fitotoxicidad se hizo contando el número de hojas dobladas debido a la necrosis por maceta. Adicionalmente se midió la altura media de las plantas por réplica.

Tabla B1-1: Eficacia (% de mortalidad) contra los pulgones de cereales (*Rhopalosiphum padi*)

| | relación AI: PGR | PGR | 6 DAA | 17 DAA |
|-----------------------------|------------------|---------|-------|--------|
| Comp. P1.2 de la Tabla P1 | | / | 97 | 70 |
| | 1 : 20 | Cycocel | 97 | 93 |
| | 1 : 10 | Moddus | 94 | 90 |
| Comp. P1.29, de la Tabla P1 | | / | 96 | 86 |
| | 1 : 20 | Cycocel | 94 | 96 |
| | 1 : 10 | Moddus | 93 | 87 |

La mezclado del tanque de los PGR con estos insecticidas no afecta adversamente al control de los pulgones de los compuestos de ensayo.

Tabla B1-2: Fitotoxicidad en trigo

| | relación AI: PGR | PGR | nº de hojas dobladas hacia abajo (necróticas) | | altura media de la planta (cm) | |
|----------------------------|------------------|---------|---|--------|--------------------------------|--------|
| | | | 6 DAA | 21 DAA | 6 DAA | 21 DAA |
| Comprobar | / | / | 0 | | 24,2 | 36,0 |
| Comprobar | 1 : 20 | Cycocel | 0 | | 22,4 | 29,0 |
| Comprobar | 1 : 10 | Moddus | 0 | | 22,4 | 30,0 |
| Cpd. P1.2, de la Tabla P1 | | / | | | | |
| | | | 3,8 | | 14,8 | 36,2 |
| | 1 : 20 | Cycocel | 0 | | 19,8 | 30,2 |
| | 1 : 10 | Moddus | 0 | | 18,6 | 29,2 |
| Cpd. P1.29, de la Tabla P1 | | / | | | | |
| | | | 1,3 | | 19,8 | 37,0 |
| | 1 : 20 | Cycocel | 1 | | 21,4 | 29,8 |
| | 1 : 10 | Moddus | 0 | | 21,4 | 29,8 |

- 5 La mezclado del tanque de los PGR con estos insecticidas redujo claramente la fitotoxicidad de los compuestos de ensayo. Los compuestos de ensayo provocaron 6DAA un efecto de retraso en el crecimiento más pronunciado en la altura del tallo que los PGR utilizados habitualmente para este efecto. 21DAA se determinó el crecimiento de la planta por el PGR aplicado.

Ejemplo B2 Actividad contra *Nilaparvata lugens* (saltahojas del arroz, HPB) y la seguridad del cultivo

- 10 El experimento se dividió en dos partes, una mitad de las plantas se utilizó para el bioensayo de saltahojas del arroz, la otra mitad no estaba infestada con insectos y se mantuvo durante la evaluación del crecimiento de plantas. Ocho réplicas (macetas con plantas de arroz) se pulverizaron con disoluciones de ensayos respectivas. Las disoluciones de ensayo contenían el compuesto de ensayo formulado y el PGR Moddus® en diferentes relaciones. 4 macetas estaban infestadas con ninfas de saltahojas del arroz justo después de la aplicación. Se evaluaron la mortalidad de BPH después de 7d de aplicación y la fitotoxicidad. La eficacia se calculó con la ayuda de la fórmula de Abbott. La evaluación de la fitotoxicidad se hizo contando el nº de hojas con clorosis por maceta.
- 15

Tabla B2-1: Eficacia (% de mortalidad) contra el saltahojas del arroz (*Nilaparvata lugens*)

| relación AI: PGR (Moddus) | ppm AI | Comp.P1.2 de la Tabla P1 | Comp P1.29 de la Tabla P1 | Comp T1.067 de la Tabla 1 de WO2009/049851, en donde G es COOCH ₂ CH ₃ |
|---------------------------|--------|--------------------------|---------------------------|--|
| 200 | 90 | 100 | 100 | 100 |

ES 2 672 903 T3

| relación Al: PGR (Moddus) | ppm Al | Comp.P1.2 de la Tabla P1 | de la Comp P1.29 de la Tabla P1 | de Comp T1.067 de la Tabla 1 de WO2009/049851, en donde G es COOCH ₂ CH ₃ |
|---------------------------|--------|--------------------------|---------------------------------|---|
| | 100 | 80 | 100 | 98 |
| | 50 | 62 | 100 | 100 |
| | 25 | 37 | 98 | 97 |
| | 12,5 | 65 | 98 | 98 |
| 15: 1 | 200 | 87 | 100 | 100 |
| 7,5: 1 | 100 | 77 | 100 | 100 |
| 1,25: 1 | 50 | 33 | 98 | 100 |
| 1,9: 1 | 25 | 10 | 97 | 100 |
| 0,9: 1 | 12,5 | 5 | 80 | 98 |

La mezcladura del tanque del PGR Moddus con estos insecticidas no afecta negativamente al saltahojas del arroz control de los compuestos de ensayo.

Tabla B2-2: Fitotoxicidad en la planta de arroz

n° de hojas con clorosis (media de 4 réplicas)

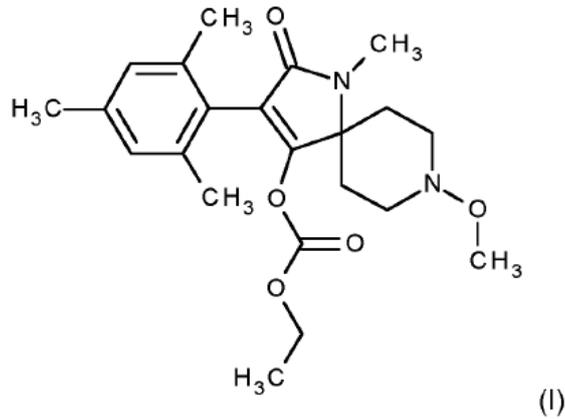
| relación Al : PGR | ppm Al | Comp. P1.2 de Tabla P1 | Comp. P1.29 de Tabla P1 | Comp. T1.067 de Tabla 1 de WO2009/049851, en donde G es COOCH ₂ CH ₃ |
|-------------------|--------|------------------------|-------------------------|--|
| | 200 | 0 | 7 | 2 |
| | 100 | 7 | 15 | 4 |
| | 50 | 14 | 15 | 11 |
| | 25 | 12 | 2 | 15 |
| | 12,5 | 0 | 0 | 12 |
| 15 : 1 | 200 | 0 | 1 | 0 |
| 7,5 : 1 | 100 | 0 | 5 | 0 |
| 1,25 : 1 | 50 | 2 | 3 | 2 |
| 1,9 : 1 | 25 | 4 | 0 | 2 |
| 0,9 : 1 | 12.5 | 0 | 0 | 5 |

5 Los datos demuestran que la combinación con Moddus reduce o incluso anula la fitotoxicidad en la planta de arroz.

REIVINDICACIONES

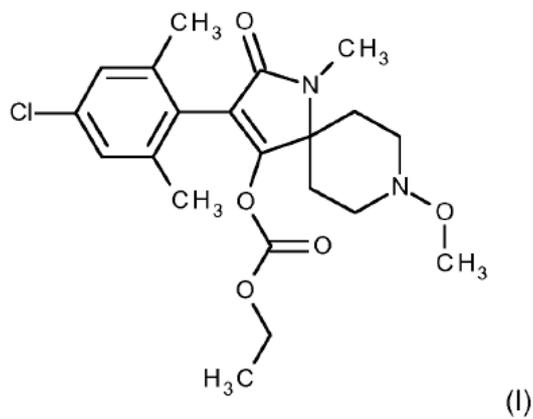
1. Una composición plaguicida que comprende:

(a) una cantidad eficaz como plaguicida de al menos un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:



5

y



o una sal agroquímicamente aceptable del mismo; y

(b) un regulador del crecimiento vegetal seleccionado de trinexapac-etilo y cloruro de cloromequat;

10 en donde la relación del compuesto de fórmula (I) a regulador del crecimiento vegetal es de 1:10 a 1:20.

2. Un método de combatir y controlar plagas, que comprende tratar las plagas o el lugar de las plagas o la planta susceptible de ser atacada por una plaga con una cantidad eficaz como insecticida, nematocida o molusquicida de una composición de acuerdo con la reivindicación 1.