

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 110**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A01N 43/54** (2006.01)  
**A01N 43/76** (2006.01)  
**A01N 43/78** (2006.01)  
**A01N 43/86** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/EP2012/069561**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050437**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12766996 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2763987**

54 Título: **Heterociclipiri(mi)dinilpirazoles como fungicidas**

30 Prioridad:

**06.10.2011 EP 11184137**

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

**08.11.2018**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)**  
**Alfred-Nobel-Straße 50**  
**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HILLEBRAND, STEFAN;**  
**MATTES, AMOS;**  
**SUDAU, ALEXANDER;**  
**WASNAIRE, PIERRE;**  
**BENTING, JÜRGEN;**  
**DAHMEN, PETER;**  
**WACHENDORFF-NEUMANN, ULRIKE;**  
**SAWADA, HARUKO;**  
**DESBORDES, PHILIPPE;**  
**REBSTOCK, ANNE-SOPHIE;**  
**BRUNET, STÉPHANE;**  
**LACHAISE, HÉLÈNE y**  
**RINOLFI, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

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

ES 2 689 110 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

Heterociclipiri(mi)dinilpirazoles como fungicidas

La invención se refiere a nuevos heterociclipiridinilpirazoles y a sus sales agroquímicamente activas, a su uso y a procedimientos y composiciones para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas y para reducir micotoxinas en plantas y partes de las plantas y también a su uso para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales en plantas y partes de plantas y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de las plantas.

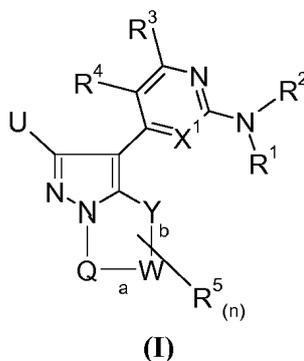
Ya se conoce que ciertos (Hetero-)arilpirazoles pueden emplearse como agentes fungicidas para la protección de cultivos (véanse los documentos WO 2009/076440, WO 2003/49542, WO 2001/30154, EP-A 2 402 337, EP-A 2 402 338, EP-A 2 402 339, EP-A 2 402 340, EP-A 2 402 343, EP-A 2 402 344 y EP-A 2 40 2345). Sin embargo, la actividad fungicida de estos compuestos no siempre es suficiente, en particular en cantidades de aplicación bajas.

Dado que los requisitos ecológicos y económicos que se exigen a los agentes modernos para la protección de cultivos aumentan constantemente, por ejemplo con respecto al espectro de actividad, toxicidad, selectividad, cantidad de aplicación, formación de residuos y fabricación favorable, y que además pueden existir problemas, por ejemplo, con la resistencia, existe la necesidad constante de desarrollar nuevos agentes para la protección de cosechas, en particular fungicidas que, al menos en algunas áreas, presenten ventajas sobre los fungicidas conocidos.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que los presentes heterociclipiridinilpirazoles solucionan al menos en algunos aspectos los problemas mencionados anteriormente y son adecuados para su uso como agentes para la protección de cultivos, en particular como fungicidas.

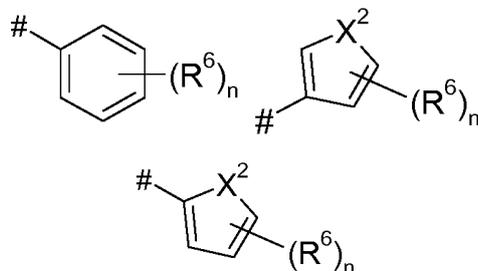
En la actualidad se conocen ya algunos arilazoles y pirazolipori(mi)dinas como compuestos farmacéuticamente activos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 1998/52937, EP-A 1 553 096, WO 2004/29043, WO 1998/52940, WO 2000/31063, WO 1995/31451, WO 2002/57265 y WO 2000/39116, y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 19, 4945-4948), pero no su sorprendente actividad fungicida.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I),



en la que los símbolos tienen los siguientes significados:

U representa estructuras de fórmula general



30  
 X<sup>1</sup> representa C-H o N,  
 X<sup>2</sup> representa S u O,  
 Y representa O, S o N, estando N opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup>,  
 W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o  
 35 diferentes del grupo constituido por R<sup>5</sup>

o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble

con la condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O, "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si y "b" representa un enlace sencillo si Y es igual a O,

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

Q representa C, C-C, C-Si o C=C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa formamido, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoilo, 3-metilbutanoilo, 3,3-dimetilbutanoilo, metoxiacetilo, (2-metoxietoxi)acetilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, cianoacetilo, lactoilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, (metilsulfanil)acetilo, 2-(4-clorofenoxi)propanoilo, fenilacetilo, 2-fenilpropanoilo, 2-(4-fluorofenil)propanoilo, 2-(3-fluorofenil)propanoilo, 3-fenilpropanoilo, 3-(4-clorofenil)propanoilo, 2-(2-fluorofenil)propanoilo, ciclopentilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, (1-clorociclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonilo, (2-fenilciclopropil)carbonilo, metacrioloilo, 3-metilbut-2-enoilo, 4-metilpent-3-enoilo, benzoilo, 4-fluorobenzoilo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahidrofurano-2-ilcarbonilo, tetrahidrofurano-3-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo

o

R<sup>1</sup> representa 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2- carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, 2-propilpentanoilo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, (2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonilo, ciclohex-1-en-1-ilacetilo, (5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonilo, 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoilo, 2-[(isopropilidenamino)oxi]propanoilo, (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)carbonilo, 5-oxohexanoilo, (1-metilciclopropil)carbonilo, [(isopropilidenamino)oxi]acetilo, 1H-pirazol-1-ilacetilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilacetilo, (1-metilciclopentil)carbonilo, (5-metil-1,3-dioxan-5-il)carbonilo, (1-cianociclopropil)carbonilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonilo, 1,1'-bi(ciclopropil)-1-ilcarbonilo, (3S)-3-metilpentanoilo, (3R)-3-metilpentanoilo, 3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoilo, (4-oxociclohexil)carbonilo, ciclopent-3-en-1-ilcarbonilo, 2-metil-3-furoilo, 2,4-dimetilhexanoilo, (2-cloro-2-fluorociclopropil)carbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoilo, (5-fluoropiridin-3-il)carbonilo, 2-fluoropropanoilo, (3-oxociclopentil)carbonilo, (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonilo

30 opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>2</sup> representa H, metilo, metilsulfanilo, metoximetilo, difluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-cianoetilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>3</sup> representa H, F, Cl, metilo,

R<sup>4</sup> representa H, F, Cl, metilo,

40 R<sup>5</sup> representa como sustituyente para C: H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano,

y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano,

45 o representa acetilo, propionilo, isobutirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo

R<sup>6</sup> representa H, Cl, F, metilo, etilo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo,

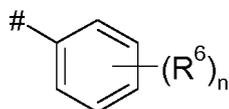
y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

50 La invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como fungicidas. Los heterociclipiridinilpirazoles de fórmula (I) de acuerdo con la invención y también sus sales agroquímicamente activas son sumamente adecuados para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales y para la reducción de micotoxinas. Los compuestos de acuerdo con la invención mencionados anteriormente tienen en particular una fuerte actividad fungicida y se pueden usar tanto en la protección de cultivos, en el campo doméstico y de la higiene, y en la protección de materiales como para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de las plantas.

55 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes tanto en forma pura como en forma de mezclas de diversas formas poliméricas posibles, en particular de estereoisómeros, tales como E y Z, treo y eritro, y también isómeros ópticos, tales como isómeros R y S o atropisómeros, y, si fuera apropiado, también de tautómeros. Lo que se reivindica son tanto los isómeros E como los Z, y los treo y eritro, y también los isómeros ópticos, las mezclas de estos isómeros, y también las formas tautoméricas posibles. Se da preferencia muy particular a los compuestos de

fórmula (I) en la que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

U representa estructuras de fórmula general



- 5 X<sup>1</sup> representa C-H,  
 Y representa O,  
 W representa C que está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R<sup>5</sup>,  
 a y b representan un enlace sencillo,  
 n es 0, 1 o 2,  
 10 Q representa C o C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R<sup>5</sup>,  
 R<sup>1</sup> representa acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoilo, 3-metilbutanoilo, lactoilo, fenilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, tetrahidrofurano-3-ilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, 3-fenilpropanoilo, 2-fenilpropanoilo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, 5-oxohexanoilo, (1-metilciclopropil)carbonilo, (4-oxociclohexil)carbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoilo, 2-fluoropropanoilo,  
 15 R<sup>2</sup> representa H, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo,  
 20 R<sup>3</sup> representa H,  
 R<sup>4</sup> representa H, F,  
 R<sup>5</sup> representa H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, haloalquilo, cianoalquilo,  
 R<sup>6</sup> representa H, F

25 y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

Y representa O

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

30 Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>2</sup> representa H, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

35 Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan H,

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

40 R<sup>6</sup> representa H, F, Cl, metilo

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

W representa nitrógeno

45 en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente, y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Las definiciones de radicales ofrecidas anteriormente se pueden combinar entre sí según se desee. Además, las definiciones individuales no se aplicarían.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes que se han definido anteriormente, los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades ácidas o básicas y pueden formar sales, si fuera apropiado también sales internas, o aductos con ácidos orgánicos e inorgánicos o con bases o con iones metálicos. Si los compuestos de fórmula (I) portan grupos amino, alquilamino u otros grupos que inducen propiedades básicas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con ácidos para obtener sales, o se obtienen directamente en forma de sales en las síntesis. Si los compuestos de fórmula (I) portan grupos hidroxilo, carboxilo u otros grupos que inducen propiedades ácidas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con bases para obtener sales. Son bases adecuadas, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, en particular los de sodio, potasio, magnesio y calcio, además de amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono, di y trialcanolaminas de alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), colina y también clorocolina.

Las sales que se obtienen de esta manera también tienen propiedades fungicidas.

Ejemplos de ácidos inorgánicos son los ácidos halohídricos, tales como fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y sales ácidas, tales como NaHSO<sub>4</sub> y KHSO<sub>4</sub>. Son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido fórmico, ácido carbónico y ácidos alcanoicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, y también ácido glucólico, ácido tiociánico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido oxálico, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que portan uno o dos grupos ácidos sulfónico), ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que portan uno o dos radicales ácido sulfónico), en los que los radicales alquilo y arilo pueden portar sustituyentes adicionales, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, etc.

Son iones metálicos adecuados, en particular, los iones de los elementos del grupo IIa, en particular calcio y magnesio, de los grupos principales IIIa y IVa, en particular aluminio, estaño y plomo, y también de los grupos Ib a VIIIb, en particular cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y otros. Se da preferencia particular a los iones metálicos de los elementos del cuarto período. Aquí, los metales pueden estar presentes en las diversas valencias que puedan adoptar.

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

En las definiciones de los símbolos que se dan en las fórmulas anteriores, se han usado términos colectivos que son generalmente representativos de los siguientes sustituyentes:

**halógeno:** flúor, cloro, bromo y yodo;

**arilo:** un sistema de anillos mono, bi o tricíclico parcial o completamente insaturado de 6 a 14 miembros sin sustituir u opcionalmente sustituido que tiene hasta 3 miembros en el anillo seleccionados entre los grupos C(=O), (C=S), en el que al menos uno de los anillos del sistema de anillos está completamente insaturado, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, antraceno, indano, fenantreno, azuleno;

**alquilo:** radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

**alqueno:** radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-

butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

5 **alquini**lo: grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y un triple enlace en cualquier posición, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquini<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 10 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

15 **alcoxi**: radicales alcoxi de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;

20 **alquiltio**: radicales alquiltio de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetileltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropiltio y 1-etil-2-metilpropiltio;

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

30 **alquilsulfanilo**: radicales alquilsulfanilo de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, 1-metiletilsulfanilo, butilsulfanilo, 1-metilpropilsulfanilo, 2-metilpropilsulfanilo, 1,1-dimetiletilsulfanilo, pentilsulfanilo, 1-metilbutilsulfanilo, 2-metilbutilsulfanilo, 3-metilbutilsulfanilo, 2,2-dimetilpropilsulfanilo, 1-etilpropilsulfanilo, hexilsulfanilo, 1,1-dimetilpropilsulfanilo, 1,2-dimetilpropilsulfanilo, 1-metilpentilsulfanilo, 2-metilpentilsulfanilo, 3-metilpentilsulfanilo, 4-metilpentilsulfanilo, 1,1-dimetilbutilsulfanilo, 1,2-dimetilbutilsulfanilo, 1,3-dimetilbutilsulfanilo, 2,2-dimetilbutilsulfanilo, 2,3-dimetilbutilsulfanilo, 3,3-dimetilbutilsulfanilo, 1-etilbutilsulfanilo, 2-etilbutilsulfanilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfanilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfanilo, 1-etil-1-metilpropilsulfanilo y 1-etil-2-metilpropilsulfanilo;

35 **alquilsulfinito**: radicales alquilsulfinito de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilsulfinito C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito, 1-metiletilsulfinito, butilsulfinito, 1-metilpropilsulfinito, 2-metilpropilsulfinito, 1,1-dimetiletilsulfinito, pentilsulfinito, 1-metilbutilsulfinito, 2-metilbutilsulfinito, 3-metilbutilsulfinito, 2,2-dimetilpropilsulfinito, 1-etilpropilsulfinito, hexilsulfinito, 1,1-dimetilpropilsulfinito, 1,2-dimetilpropilsulfinito, 1-metilpentilsulfinito, 2-metilpentilsulfinito, 3-metilpentilsulfinito, 4-metilpentilsulfinito, 1,1-dimetilbutilsulfinito, 1,2-dimetilbutilsulfinito, 1,3-dimetilbutilsulfinito, 2,2-dimetilbutilsulfinito, 2,3-dimetilbutilsulfinito, 3,3-dimetilbutilsulfinito, 1-etilbutilsulfinito, 2-etilbutilsulfinito, 1,1,2-trimetilpropilsulfinito, 1,2,2-trimetilpropilsulfinito, 1-etil-1-metilpropilsulfinito y 1-etil-2-metilpropilsulfinito;

40 **alquilsulfonilo**: radicales alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo;

45 **cicloalquilo**: grupos hidrocarburo saturados monocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de carbono en el anillo, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

**haloalquilo**: grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde en estos grupos algunos o todos los átomos de hidrógeno pueden estar

reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

**haloalcoxi:** grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde en estos grupos algunos o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi;

**haloalquiltio:** grupos alquiltio de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde en estos grupos algunos o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio;

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

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

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

**heteroarilo de 6 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno:** grupos heteroarilo de 6 miembros que, además de átomos de carbono, pueden contener de uno a tres o de uno a cuatro átomos de nitrógeno como miembros en el anillo, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo y 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo;

**heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre:** por ejemplo (pero sin limitarse a estos) 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1H-bencimidazol-1-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, 1H-bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-5-ilo, 1-benzotiofen-6-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo y 1,3-benzoxazol-2-ilo,

**heteroarilo de 6 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno:** por ejemplo (pero sin limitarse a estos) quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, y isoquinolin-8-ilo;

**heterociclilo:** un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de tres a quince miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo constituido por oxígeno, nitrógeno y azufre: heterociclos mono, bi o tricíclicos

que contienen, además de miembros de carbono en anillo, de uno a tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o de azufre; si el anillo contiene una pluralidad de átomos de oxígeno, estos no son directamente adyacentes; tales como, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), oxiranilo, aziridinilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-2-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-hexahidropiridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidrotriazin-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotriazin-3-ilo.

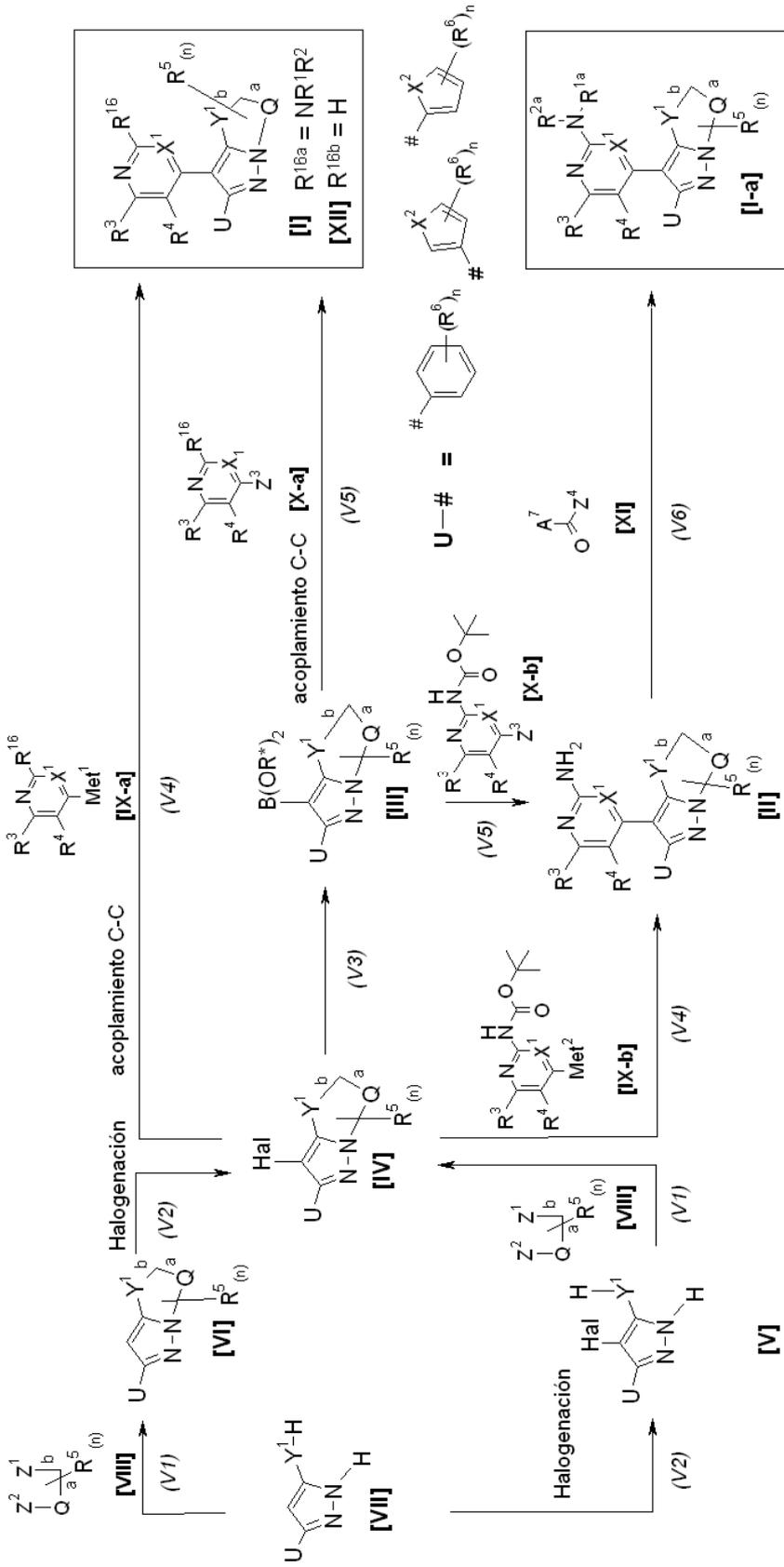
No se incluyen las combinaciones que contradigan las leyes naturales y que, por lo tanto, los expertos en la materia excluirían en base a su conocimiento experto. Se excluyen, por ejemplo, estructuras de anillos que tienen tres o más átomos de oxígeno adyacentes.

#### **Explicación de los procedimientos y los compuestos intermedios**

Los heterociclipiridinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula [I] se pueden preparar de diferentes maneras. A continuación, en primer lugar se muestran esquemáticamente los posibles procedimientos y a continuación se describen con detalle. A menos que se indique otra cosa, los restos indicados tienen los significados que se dan a continuación en los esquemas.

Los heterociclipiridinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula [I] se pueden producir mediante el procedimiento A de acuerdo con el siguiente esquema.

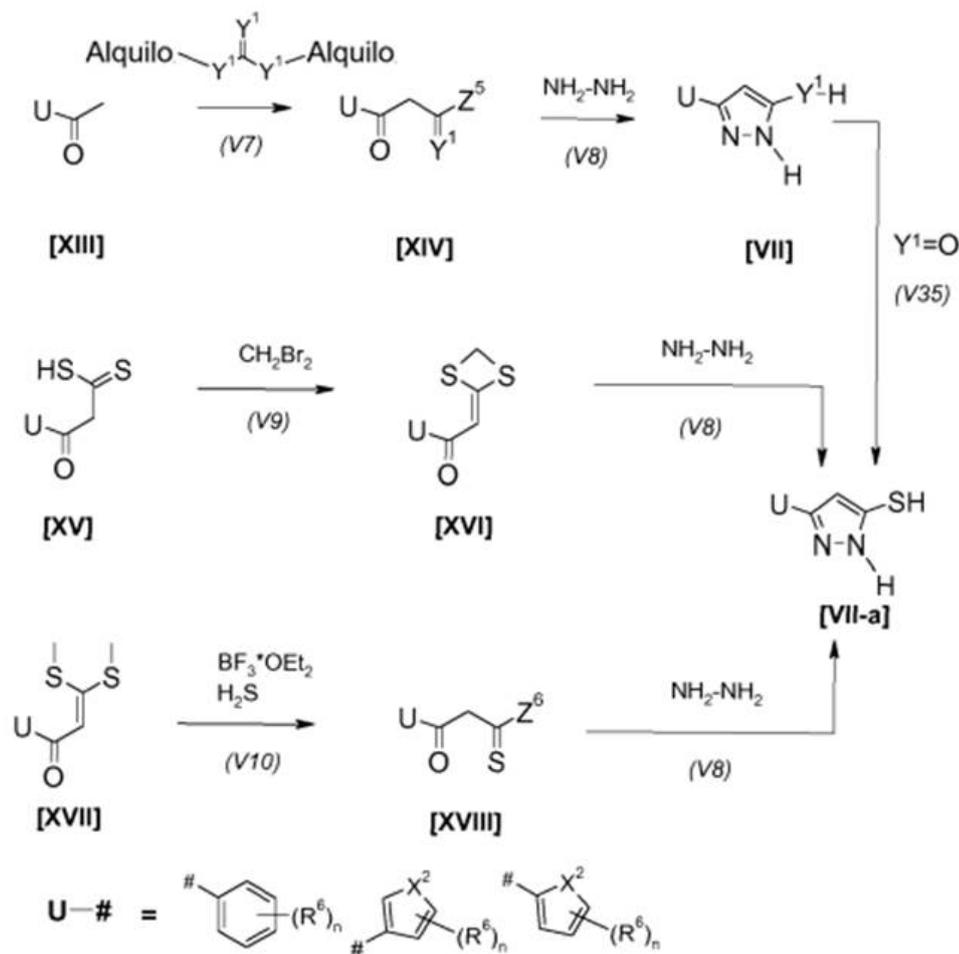
Esquema 1



Met<sup>1</sup> = por ejemplo -Sn(Bu)<sub>3</sub>, -B(OR\*)<sub>2</sub>,  
 Met<sup>2</sup> = por ejemplo -B(OR\*)<sub>2</sub>,  
 B(OR\*)<sub>2</sub> = por ejemplo -B(OiPr)<sub>2</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, -B(pinacolato),  
 Z<sup>1</sup> = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,  
 5 Z<sup>2</sup> = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,  
 Z<sup>3</sup> = por ejemplo Cl, Br,  
 Z<sup>4</sup> = por ejemplo Cl, -OH,  
 A<sup>7</sup> = por ejemplo R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>,  
 Y<sup>1</sup> = O, S,  
 10 Q = C, C-C, C-Si,  
 R<sup>1a</sup> = C(O)OR<sup>7</sup>, C(OSR<sup>7</sup>), C(S)OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(S)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 R<sup>2a</sup> = H, C(O)OR<sup>7</sup>, C(OSR<sup>7</sup>), C(S)OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(S)R<sup>7</sup>,  
 R<sup>16</sup> = H, Hal, S-alquilo, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

Además, los compuestos intermedios de fórmulas [VII] y [VII-a] se pueden preparar mediante el procedimiento B (Esquema 2).

Esquema 2



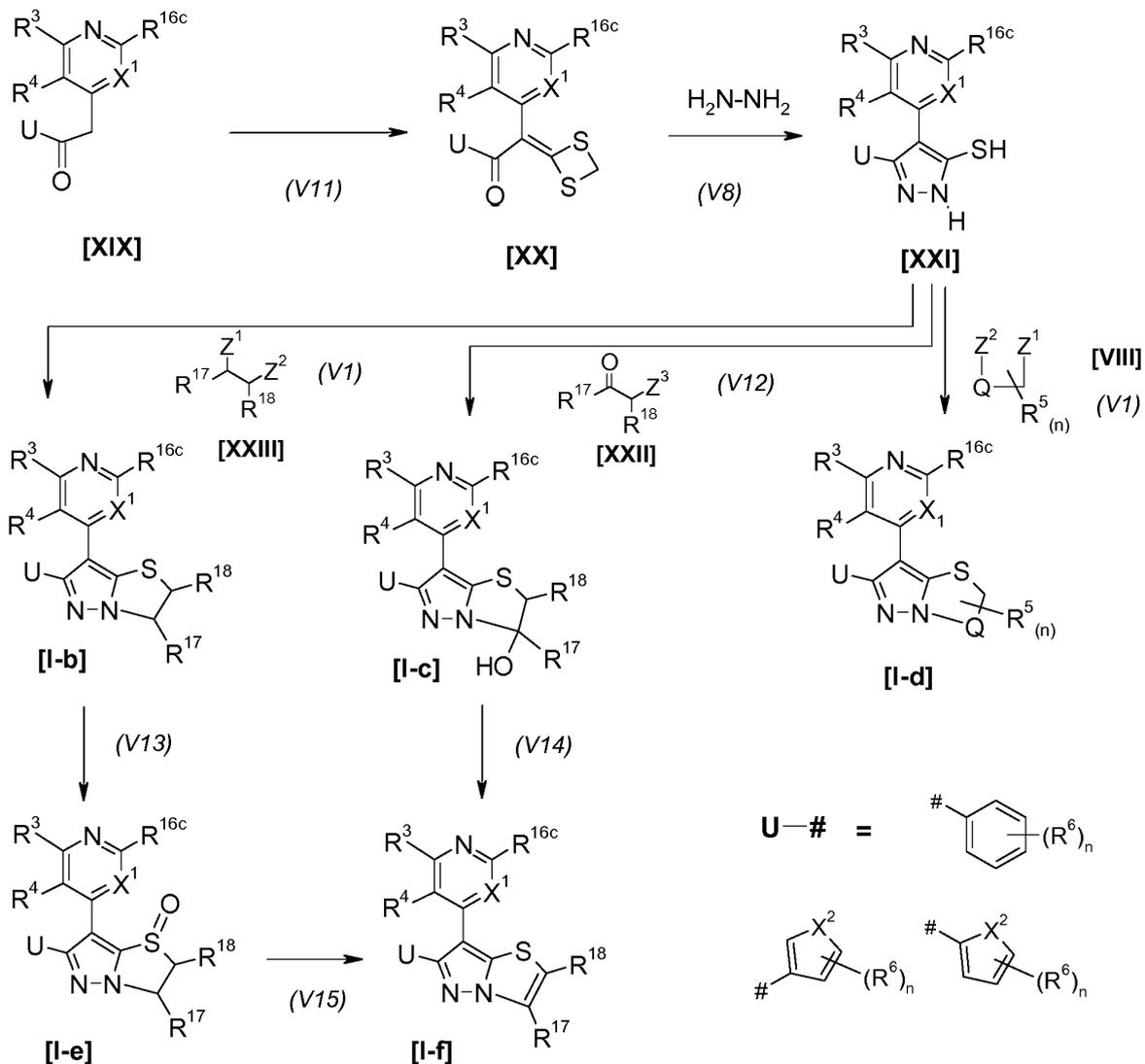
Z<sup>5</sup> = por ejemplo O-alquilo, S-alquilo,

Y<sup>1</sup> = O, S,

Z<sup>6</sup> = por ejemplo S-alquilo.

Además, los heterociclipiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmulas [I-b] a [I-f] también se pueden preparar mediante el procedimiento C (Esquema 3).

Esquema 3



Z<sup>1</sup> = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

Z<sup>2</sup> = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

Z<sup>3</sup> = por ejemplo Cl, Br,

R<sup>16c</sup> = H, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,

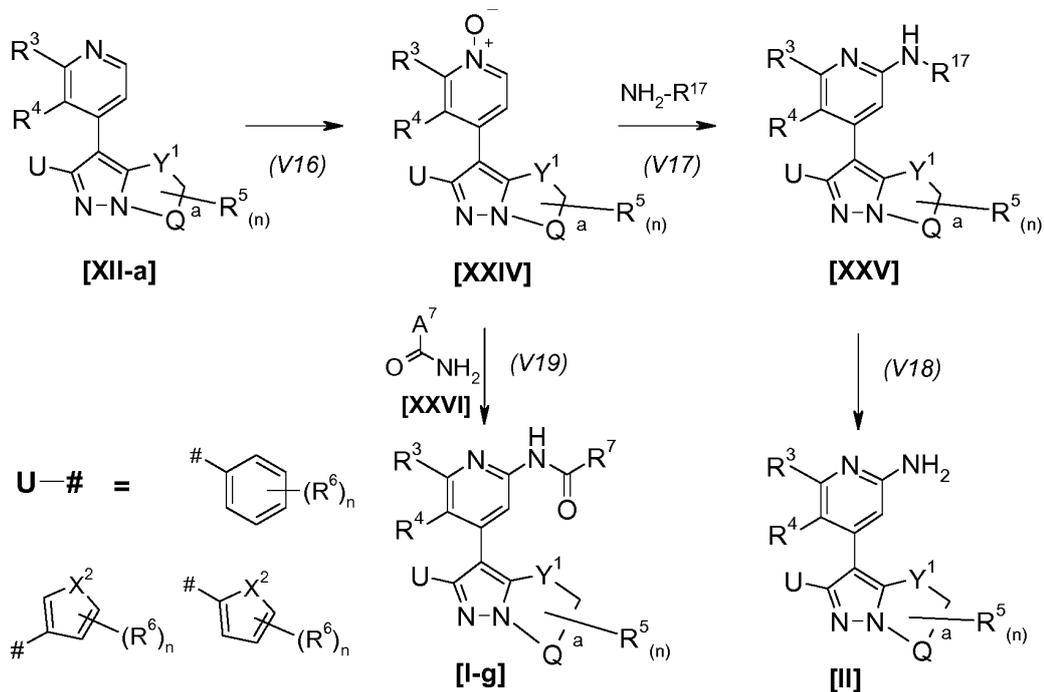
R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> = H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, opcionalmente mono o polisustituido con R<sup>11</sup>.

Además, los heterociclopíri(mi)dinipirazoles de acuerdo con la invención de fórmula [I-g] y los compuestos intermedios de fórmula general [II] también se pueden producir mediante el procedimiento D (Esquema 4).

5

10

Esquema 4



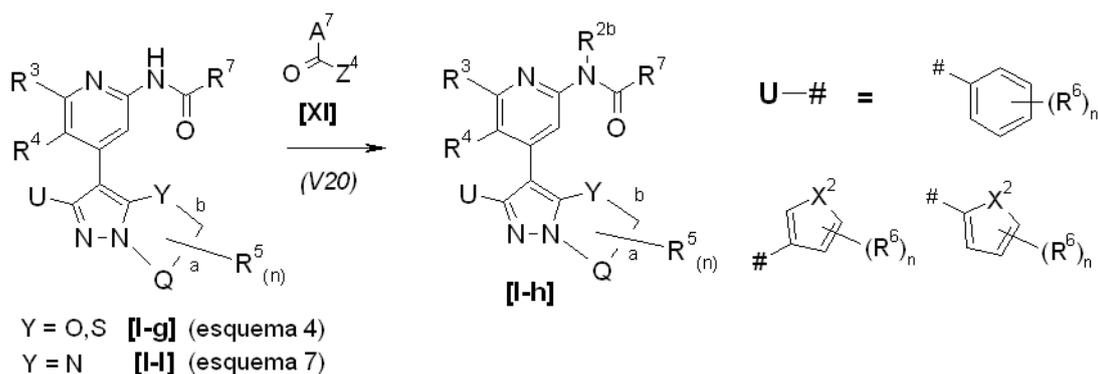
$R^{17}$  = por ejemplo terc-butilo, bencilo,

$Y^1 = O, S,$

5  $a =$  enlace sencillo o doble.

Además, los heterocilpiridinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula [I-h] también se pueden producir mediante el procedimiento E (Esquema 5).

Esquema 5

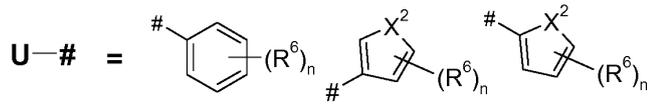
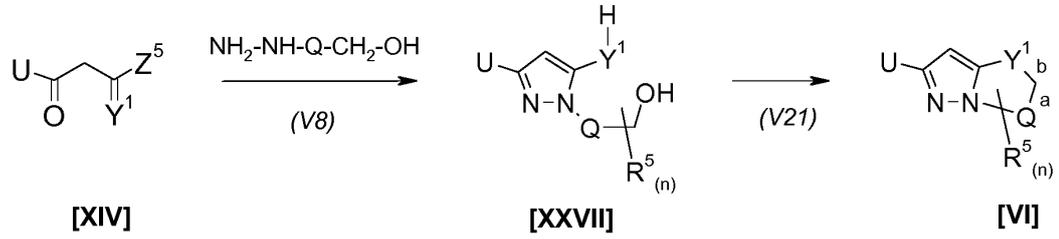


10  $R^{2b} = C(O)OR^{7*}, C(O)SR^{7*}, C(S)OR^{7*}, C(O)R^{7*}, C(S)R^{7*}$  (considerando que  $R^{7*}$  puede ser idéntico o diferente a  $R^7$ ),  
 $Y^1 = O, S, N,$   
 $a, b =$  enlace sencillo o doble.

Además, los compuestos intermedios de fórmula [VI] se pueden preparar mediante el procedimiento F (Esquema 6).

15

Esquema 6

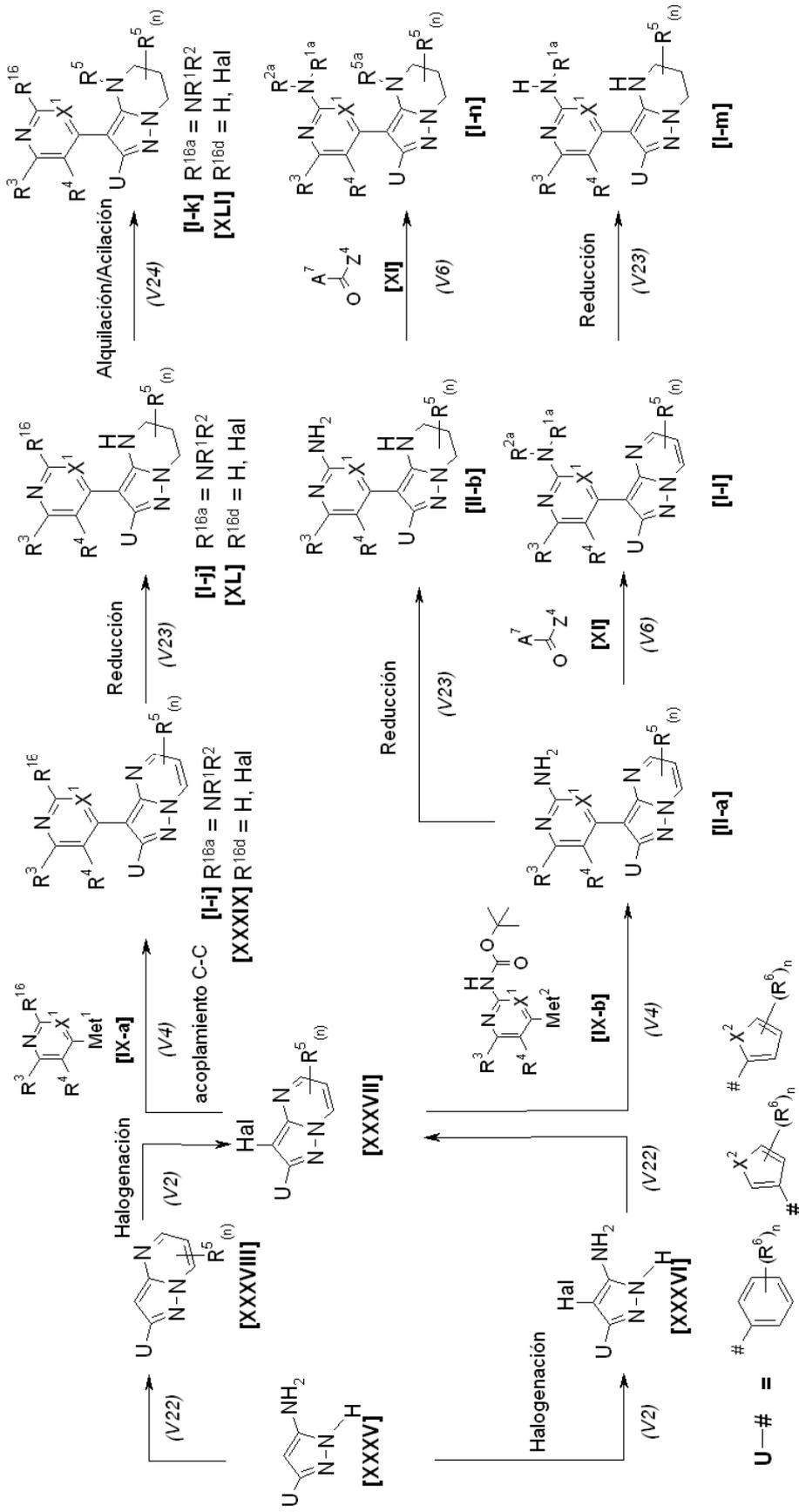


Z<sup>5</sup> = por ejemplo O-alquilo, S-alquilo,

Y<sup>1</sup> = O, S.

- 5 Además, los heterociclipiridinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I]** también se pueden preparar mediante el procedimiento G (Esquema 7).

Esquema 7



Met<sup>1</sup> = por ejemplo -Sn(Bu)<sub>3</sub>, -B(OR\*)<sub>2</sub>,

Met<sup>2</sup> = por ejemplo -B(OR\*)<sub>2</sub>,

Z<sup>4</sup> = por ejemplo Cl, Br,

A<sup>7</sup> = por ejemplo R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>,

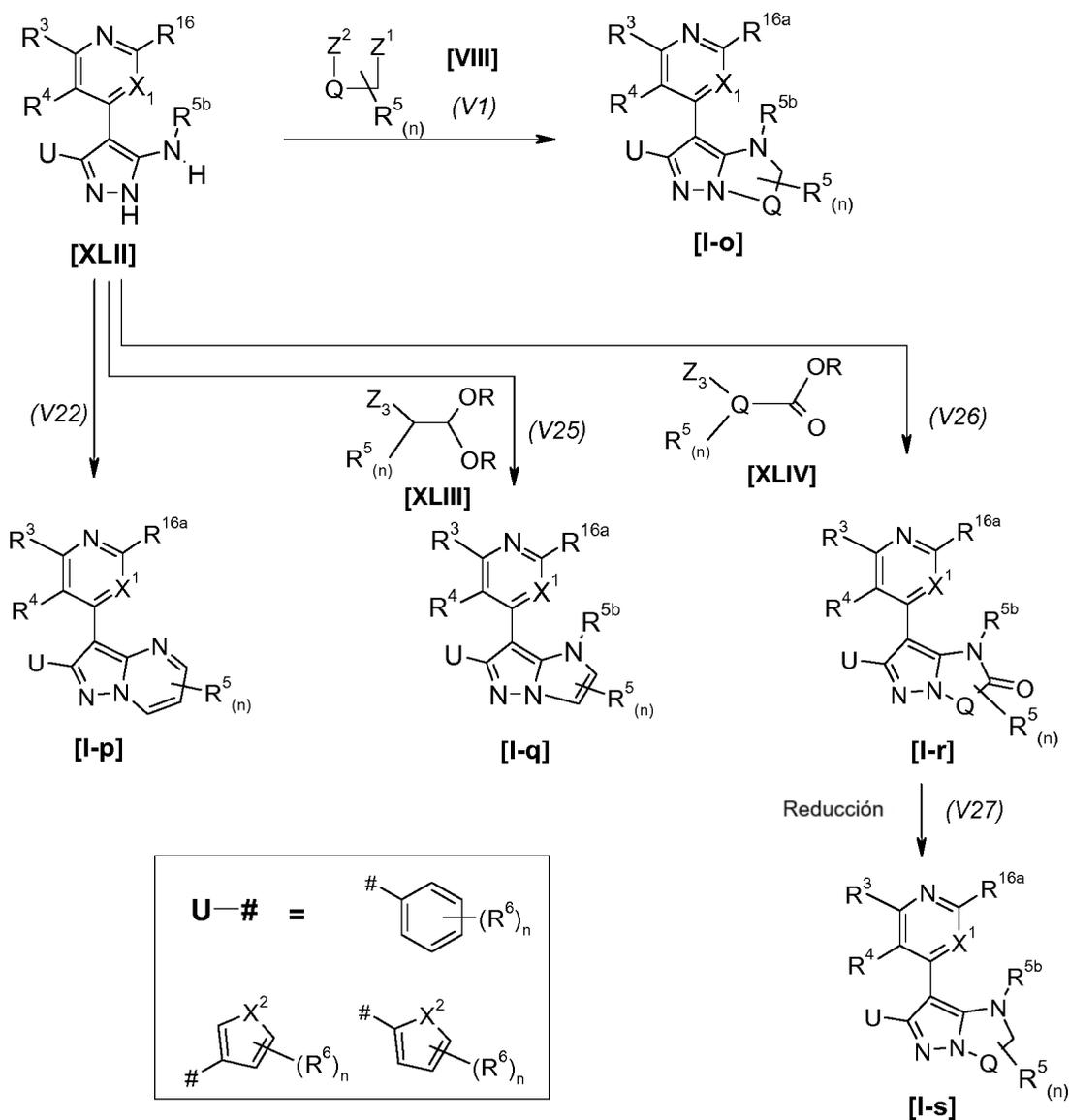
5 R<sup>1a</sup> = C(O)OR<sup>7</sup>, C(OSR<sup>7</sup>), C(S)OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(S)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>2a</sup> = H, C(O)OR<sup>7</sup>, C(OSR<sup>7</sup>), C(S)OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(S)R<sup>7</sup>,

R<sup>5a</sup> = C(O)OR<sup>7</sup>, C(OSR<sup>7</sup>), C(S)OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(S)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

Además, los heterociclipiridinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmulas [I-o] a [I-s] también se pueden preparar mediante el procedimiento H (Esquema 8).

10 Esquema 8



Z<sup>1</sup> = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

Z<sup>2</sup> = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

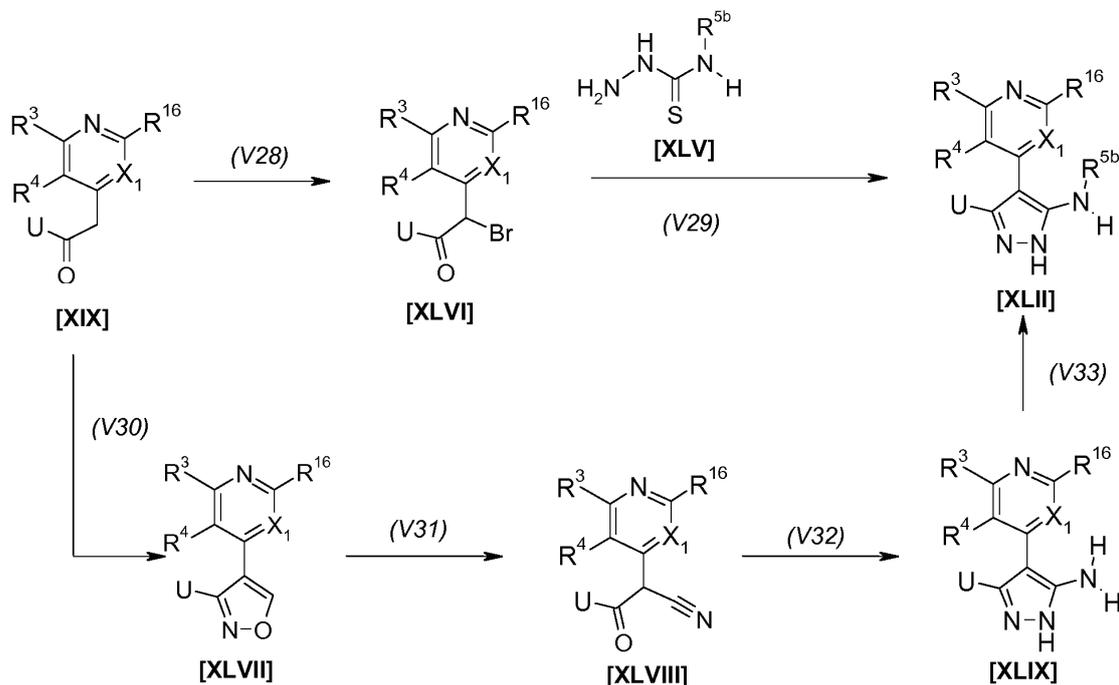
Z<sup>3</sup> = por ejemplo Cl, Br,

15 R<sup>16</sup> = H, Hal, S-alquilo, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,

R<sup>16a</sup> = NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

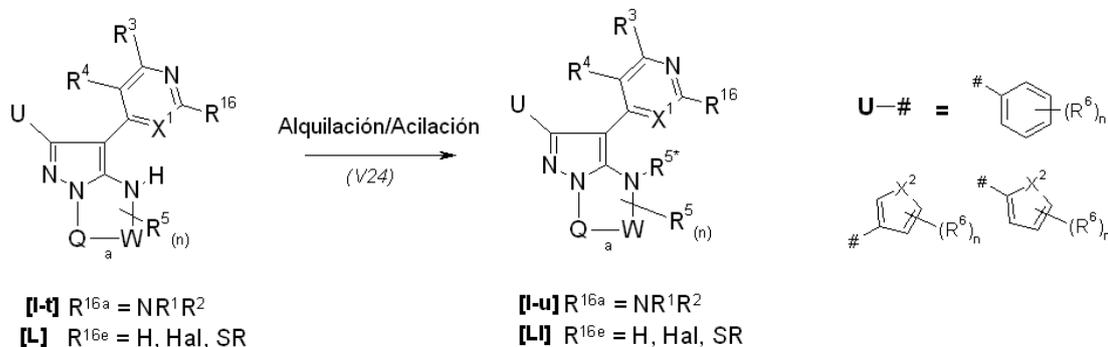
Además, los compuestos intermedios de fórmula general [XLII] también se pueden producir mediante el procedimiento I (Esquema 9).

Esquema 9



Además, los heterociclipiridinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula [I-u] y el compuesto intermedio de fórmula general [L] también se pueden preparar mediante el procedimiento J (Esquema 10).

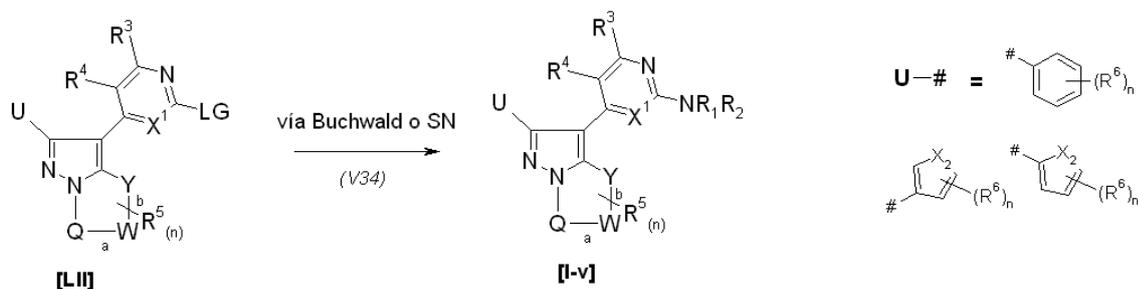
5 Esquema 10



$R^{5*}$  puede ser idéntico o diferente a  $R^5$

Además, los heterociclipiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula [I-v] también se pueden preparar mediante el procedimiento K (Esquema 11).

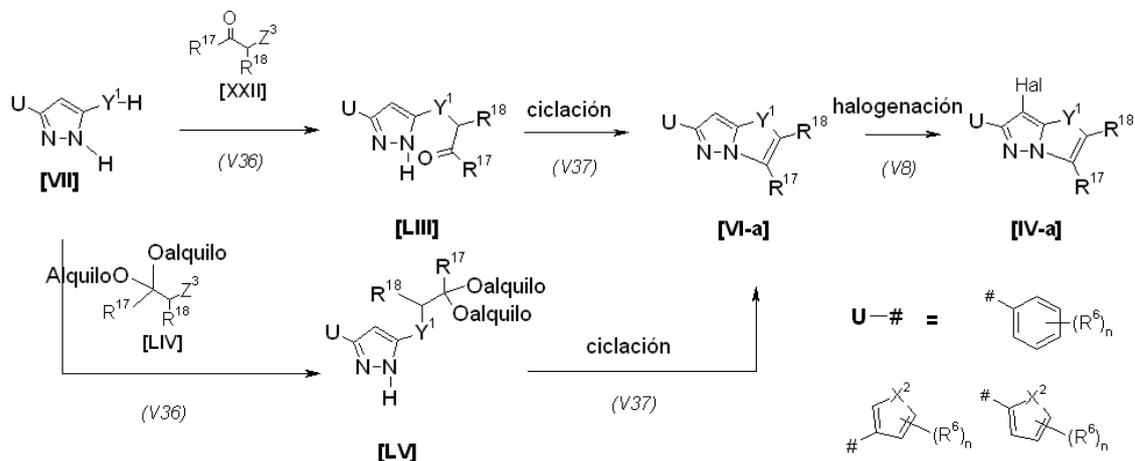
10 Esquema 11



LG = halógeno, SMe.

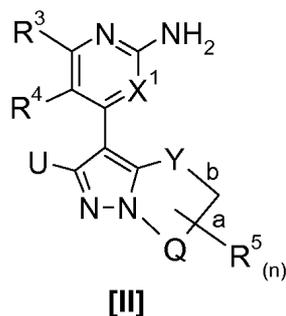
Además, los compuestos intermedios de fórmula general **[IV]** también se pueden preparar mediante el procedimiento L (Esquema 12).

Esquema 12



- 5 Y<sup>1</sup> = O, S,  
 Z<sup>3</sup> = por ejemplo Cl, Br,  
 R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> = H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, opcionalmente mono o polisustituido con R<sup>11</sup>.

Los compuestos de fórmula **[II]**



- 10 en la que los símbolos Y, Q, X<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados generales, preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes mencionados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

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

N.º	Nombre	U	R <sup>5</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Q	b	logP (pH 2,3) <sup>1</sup>	[M+H] <sup>+</sup> Pico <sup>2</sup>
<b>[II-1]</b>	4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-amina	Fenilo	H	CH	O	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	sencillo	0,87	293,1
<b>[II-2]</b>	4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina	4-Fluorofenilo	H	CH	O	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	sencillo	0,95	311,1
<b>[II-3]</b>	4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina	2,4-Difluorofenilo	H	CH	O	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	sencillo	1,01	329,1
<b>[II-a-1]</b>	4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	Fenilo	H	CH	N	CH=CH	doble	0,98	288,0
<b>[II-b-1]</b>	4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	Fenilo	H	CH	N	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	sencillo	1,05	292,2

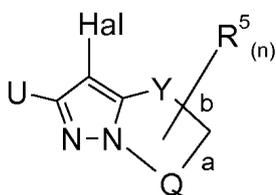
(continuación)

N.º	Nombre	U	R5	X1	Y	Q	b	logP (pH 2,3)1	[M+H] <sup>+</sup> Pico2
[II-4]	4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-amina	4-Fluorofenilo	Me	CH	O	CH <sub>2</sub> - Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	sencillo	1,66	355,0
[II-12]	4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-amina	2-Tienilo	Me	CH	O	CH <sub>2</sub> - Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	sencillo	1,55	343,2

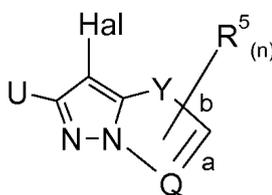
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H,

"a" es un enlace sencillo.

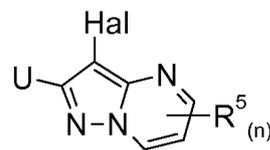
## 5 Los compuestos de fórmulas [IV], [IV-a] y [XXXVII]



[IV]



[IV-a]



[XXXVII]

en las que los símbolos Y, Q, R<sup>5</sup> tienen los significados generales, preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes mencionados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

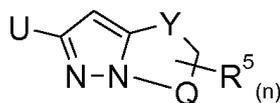
Por ejemplo los compuestos de fórmulas [IV] y [XXXVII] enumerados en la siguiente tabla son nuevos:

N.º	Nombre	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	logP (pH 2,3) <sup>1</sup>	[M+H] <sup>+</sup> Pico <sup>2</sup>
[IV-1]	3-bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	Fenilo	Br	H	O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	2,66	281,0
[IV-2]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	H	O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	2,86	299,0
[IV-3]	3-bromo-2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	2,4-Difluorofenilo	Br	H	O	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	2,70	317,0
[IV-4]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	H	O	-CH <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	2,69	285,0
[IV-5]	8-bromo-7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH <sub>2</sub> -SiMe <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	3,83	341,0
[IV-6]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH(Me)-CH <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	3,36	312,9
[IV-7]	3-bromo-6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	F	O	-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	3,30	333,0
[IV-8]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH(Me)-	sencillo	sencillo	3,39 & 3,46	312,9
[IV-9a]	rac-trans-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH(Me)-	sencillo	sencillo	3,91	324,9
[IV-9b]	rac-cis-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH(Me)-	sencillo	sencillo	3,68	324,9
[IV-10]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH <sub>2</sub> -CMe <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	3,63	325,0
[IV-11]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-carbonitrilo	4-Fluorofenilo	Br	CN	O	-CH <sub>2</sub> -C(CN)Me-	sencillo	sencillo	2,94	336,1

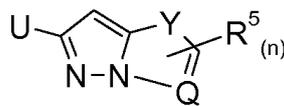
(continuación)

N.º	Nombre	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	logP (pH 2,3)1	[M+H] <sup>+</sup> Pico2
[IV-12]	8-bromo-3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazol[5,1-b][1,3,5]oxazasilina	2-Tienilo	Br	Me	O	-CH <sub>2</sub> -CMe <sub>2</sub> -	sencillo	sencillo	3,58	329,0
[IV-a-1]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazol[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-C(Me)=CH-	doble	sencillo	3,56	295,0
[IV-a-2]	7-bromo-3-etil-6-(4-fluorofenil)pirazol[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	Et	O	-C(Et)=CH-	doble	sencillo	4,18	311,0
[IV-a-3]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)pirazol[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	H	O	-CH=CH-	doble	sencillo	3,07	282,9
[IV-a-4]	7-bromo-6-fenilpirazol[5,1-b][1,3]oxazol	Fenilo	Br	H	O	-CH=CH-	doble	sencillo	2,91	263,0
[XXXVII-1]	3-bromo-2-fenilpirazol[1,5-a]pirimidina	Fenilo	Br	H	N	-CH=CH-	sencillo	doble	2,63	274,0
[XXXVII-2]	3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirazol[1,5-a]pirimidina	4-Fluorofenilo	Br	H	N	-CH=CH-	sencillo	doble	2,80	292,0

Los compuestos de fórmulas [VI] y [VI-a]



[VI]



[VI-a]

en las que los símbolos Y, Q, R<sup>5</sup> tienen los significados generales, preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes mencionados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

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

N.º	Nombre	U	Y	Q	R <sup>5</sup>	logP (pH 2,3) <sup>1</sup>	[M+H] <sup>+</sup> Pico <sup>2</sup>
[VI-1]	2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	Fenilo	O	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	2,04	201,1
[VI-2]	2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	2,18	219,2
[VI-3]	2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	2,4-Difluorofenilo	O	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	2,38	237,1
[VI-4]	2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	-CH(Me)-CH <sub>2</sub> -	Me	2,65	233,1
[VI-5]	7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina	4-Fluorofenilo	O	-CH <sub>2</sub> -SiMe <sub>2</sub> -	Me	3,11	363,1
[VI-6]	6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazol	4-Fluorofenilo	S	-CH <sub>2</sub> -	H	2,53	221,0
[VI-7]	6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -	F	-	255,09
[VI-8]	6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-CH (Me)-	Me	-	233,01
[VI-9]	2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	-CH(Me)-CH <sub>2</sub> -	Me	-	244,7
[VI-10]	2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	-CH <sub>2</sub> -C(Me) <sub>2</sub> -	Me	2,96	247,1
[VI-11]	2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-carbonitrilo	4-Fluorofenilo	O	-CH <sub>2</sub> -C(CN)Me-	CN	2,39	258,1
[VI-a-1]	6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-C(Me)=CH-	Me	-	217,2
[VI-a-2]	3-etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-C(Et)=CH-	Et	-	231,0
[VI-a-3]	6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-CH=CH-	H	-	203,0
[VI-a-4]	6-fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	Fenilo	O	-CH=CH-	H	-	185,0

(continuación)

N.º	Nombre	U	Y	Q	R <sup>5</sup>	logP (pH 2,3) <sup>1</sup>	[M+H] <sup>+</sup> Pico <sup>2</sup>
<sup>1</sup> En la determinación de los valores de logP se usaron los procedimientos que se describen posteriormente. <sup>2</sup> La masa indicada es el pico del patrón isotópico del ion [M+H] <sup>+</sup> con la intensidad más alta; si se detectó el ion [M-H] <sup>-</sup> , el valor de la masa se señala con un 2.							

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

- 5 Se halogena un compuesto con la fórmula general [VII] y se obtiene un compuesto de fórmula [V]. Este se convierte en un compuesto del tipo [IV] por reacción con sustratos del tipo [VIII]. Como alternativa, un compuesto con la fórmula general [VII] se convierte en un compuesto del tipo [VI] por reacción con sustratos del tipo [VIII]. Se pueden halogenar los compuestos de fórmula [VI] considerando que se obtienen los compuestos del tipo [IV]. Los compuestos de fórmula general [IV] se pueden hacer reaccionar con sustratos de fórmula [IX-a] en un acoplamiento C-C, mediante lo cual se obtienen los compuestos de fórmula [I] o los compuestos de fórmula [XII] (Esquema 1).

Como alternativa, los compuestos de pirazol de fórmula general [IV] se pueden convertir en los compuestos del tipo [III] por reacción con un éster de ácido borónico. Estos se pueden convertir en los compuestos de fórmula [I] por reacción con un sustrato de fórmula [X-a] en una reacción de acoplamiento C-C (Esquema 1).

- 15 Como alternativa, los compuestos del tipo [IV] se pueden convertir en los compuestos de fórmula [III] por reacción con un sustrato de fórmula [IX-b] en una reacción de acoplamiento C-C y posterior desprotección. Estos compuestos se convierten de forma análoga en los compuestos del tipo [I-a] por reacción con los sustratos de fórmula [XI].

Además, los compuestos del tipo [III] se pueden convertir en los compuestos de fórmula [I] por reacción con un sustrato de fórmula [X-b] en una reacción de acoplamiento C-C y posterior desprotección (esquema 1).

- 20 La síntesis de los compuestos intermedios con las fórmulas generales [VII] y [VII-a] mediante el procedimiento B se puede realizar como sigue a continuación:

Los compuestos de fórmula general [XIII] se convierten en las estructuras de fórmula [XIV] mediante procedimientos conocidos. Los 1,3-diceto compuestos o Tioacetos de la estructura [XIV] se pueden convertir con hidrazina en las estructuras de fórmula [VII]. Como alternativa, las estructuras de fórmula [XV] se pueden convertir en los ditiitanos de fórmula [XVI]. Mediante la reacción de compuestos de la estructura [XVI] con hidrazina se obtienen los mercaptopirazoles de la estructura [VII-a]. (Esquema 2).

- 25 Además, las estructuras de fórmula general [VII-a] se pueden obtener a partir de los tioacetos de fórmula general [XVIII] por reacción con hidrazinas. Los compuestos intermedios de fórmula general [XVIII] se pueden formar mediante escisión con ácido de Lewis de los ditiocetales de fórmula general [XVII] (esquema 2).

- 30 La producción de los compuestos con las fórmulas generales [I-b] a [I-f] mediante el procedimiento C se puede realizar como sigue a continuación: Un compuesto con la fórmula general [XIX] se transforma en un ditiocetal de fórmula general [XX] por reacción con disulfuro de carbono en presencia de un derivado de dihalometano. El último se condensa con hidrazina para obtener un derivado de pirazol de fórmula [XXI].

- 35 Además, se hace reaccionar un sustrato de fórmula [XXI] con un derivado di-halo vecinal de fórmula general [XXIII] para formar los compuestos de fórmula [I-b] mediante lo cual se pueden formar mezclas de regioisómeros de pirazol. Estas se pueden separar en los regioisómeros individuales mediante procedimientos comunes como, por ejemplo, procedimientos cromatográficos. Los compuestos de fórmula [I-b] se pueden oxidar a los correspondientes sulfóxidos de fórmula [I-e] que pueden experimentar una transposición de Pummerer seguida de eliminación, que proporciona respectivamente un compuesto de fórmula [I-f] (esquema 3).

- 40 Como alternativa, se puede hacer reaccionar un sustrato de fórmula [XXI] con un alfa-haloceto derivado [XXII] para formar los compuestos de fórmula [I-c]. Este último se puede deshidratar a continuación para producir los compuestos de fórmula [I-f].

Además, los compuestos de fórmula general [XXI] se pueden hacer reaccionar con un dihaluro de alquilo terminal de fórmula [VIII] para formar un compuesto de fórmula [I-d], en la que Q es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es como se ha definido anteriormente (esquema 3).

- 45 La síntesis de los compuestos de fórmula [I-g] y de los compuestos intermedios con la fórmula general [III] mediante el procedimiento D se puede realizar como sigue a continuación:

Un compuesto de piridina de fórmula [XII-a] se convierte en el N-óxido de fórmula [XXIV]. La reacción del último con una especie electrófila adecuada tal como anhídrido de tosilo en presencia o seguido de tratamiento con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria (NH<sub>2</sub>R<sup>17</sup>) produce un compuesto de fórmula [XXV]. Además, la aminopiridina de fórmula [XXV] (en la que R<sup>17</sup> representa un grupo protector escindible tal como terc-butilo o bencilo)

- 50

se puede convertir en la aminopiridina libre de fórmula [II] por tratamiento con ácido o en condiciones reductoras.

Como alternativa, se puede convertir un compuesto de fórmula [XXIV] en la acilaminopiridina de fórmula [I-g] por reacción del N-óxido con un acilisocianato, que se genera *in situ* a partir de la carboxamida [XXVI] y cloruro de oxalilo (esquema 4).

- 5 La síntesis de los compuestos de fórmula [I-h] mediante el procedimiento D se puede realizar por reacción de los compuestos de fórmula [1-g] con haluros de ácido o haluros de carbamoilo de fórmula [XI] (esquema 5).

La síntesis de los compuestos intermedios de fórmula [VI] mediante el procedimiento F se puede realizar como sigue a continuación:

- 10 Los compuestos de fórmula [XIV] se hacen reaccionar con hidroxialquil hidrazinas para producir los pirazoles de fórmula general [XXVII]. Los últimos se convierten en los compuestos intermedios de fórmula [VI] por conversión *in situ* del grupo hidroxilo en un grupo saliente y ciclación (esquema 6).

La producción de los compuestos con las fórmulas generales [I-i] a [I-n] mediante el procedimiento G se puede realizar como sigue a continuación:

- 15 Se halogena un compuesto con la fórmula general [XXXV] y se obtiene un compuesto de fórmula [XXXVI]. Este se convierte en un compuesto del tipo [XXXVII] por reacción con un 1,1,3,3-tetraalcoxipropano sustituido o una propan-1,3-diona sustituida. Como alternativa, se convierte un compuesto con la fórmula general [XXXV] en un compuesto del tipo [XXXVIII] por reacción con un 1,1,3,3-tetraalcoxipropano sustituido o una propan-1,3-diona sustituida. Los compuestos de fórmula [XXXVIII] se pueden halogenar considerando que se obtienen compuestos del tipo [XXXVII].  
 20 Los compuestos de fórmula general [XXXVII] se pueden hacer reaccionar con los sustratos de fórmula [IX-a] en un acoplamiento C-C, mediante lo cual se obtienen los compuestos de fórmula [I-i] o los compuestos de fórmula [XXXIX]. La reducción de estos compuestos proporciona la correspondiente tetrahidropirazolopirimidina de fórmula [I-j] y [XL]. Estos compuestos se convierten respectivamente en los compuestos del tipo [I-k] y [XLI] por alquilación, acilación o reacción con cloruro de sulfonilo, cloruro de carbamoilo o isocianato (Esquema 7).

- 25 Como alternativa, los compuestos del tipo [XXXVII] se pueden convertir en los compuestos de fórmula [II-a] por reacción con un sustrato de fórmula [IX-b] en una reacción de acoplamiento C-C y posterior desprotección. Estos compuestos se convierten de forma análoga en los compuestos del tipo [I-i] por reacción con los sustratos de fórmula [XI]. La reducción adicional de este compuesto proporciona la tetrahidropirazolopirimidina de fórmula [I-m] (Esquema 7).

- 30 Además, los compuestos del tipo [II-a] se pueden convertir en los compuestos de fórmula [II-b] por reducción. Estos compuestos se convierten a continuación en los compuestos del tipo [I-n] por reacción con los sustratos de fórmula [XI] (Esquema 7).

La producción de los compuestos con las fórmulas generales [I-o] a [I-s] mediante el procedimiento H se puede realizar como sigue a continuación:

- 35 Se hace reaccionar un compuesto de fórmula [XLII] con un derivado di-halo vecinal de fórmula general [VIII] para formar los compuestos de fórmula [I-o] mediante lo cual se pueden formar mezclas de regioisómeros de pirazol. Estas se pueden separar en los regioisómeros individuales mediante procedimientos comunes como, por ejemplo, procedimientos cromatográficos (Esquema 8).

Como alternativa, se puede hacer reaccionar un sustrato de fórmula [XLII] con un derivado de 1,1,3,3-tetraalcoxipropano o de propan-1,3-diona para formar compuestos de fórmula [1-p].

- 40 Además, se puede hacer reaccionar un sustrato de fórmula [XLII] con un derivado de alfa-halocetal de fórmula [XLIII] y ciclarse adicionalmente después de desprotección del aldehído o la cetona para producir los compuestos de fórmula [1-q].

- 45 Además, los compuestos de fórmula general [XLII] se pueden hacer reaccionar con un haloéster adecuado de fórmula [XLIV] para formar un compuesto de fórmula [I-r]. El último se puede reducir a continuación para producir los compuestos de fórmula [1-s] (Esquema 8).

La producción de los compuestos intermedios con la fórmula general [XLII] mediante el procedimiento I se puede realizar como sigue a continuación:

Se halogena un compuesto con la fórmula general [XIX] y se obtiene un compuesto de fórmula [XLVI]. El último se condensa con un sustrato de fórmula [XLV] para obtener un derivado de pirazol de fórmula [XLII] (Esquema 8).

- 50 Como alternativa, se convierte un compuesto con la fórmula general [XIX] en un derivado de isoxazol de fórmula [XLVII] por reacción con dimetilacetal de dimetilformamida y posterior condensación con hidroxilamina. El último se convierte en una alfa-cianocetona que a continuación se condensa con hidrazina para obtener un derivado de pirazol de fórmula [XLVIII]. El último se puede alquilar por aminación reductora para proporcionar el pirazol de fórmula general [XLII] (Esquema 9).

55

La producción de los compuestos con la fórmula general **[I-u]** mediante el procedimiento J se puede realizar como sigue a continuación:

5 Se puede someter un compuesto con la fórmula general **[I-t]** con Y = NH a alquilación, acilación o reacción con cloruro de sulfonilo, cloruro de carbamilo o isocianato para proporcionar los compuestos del tipo **[I-u]** en los que Y = N-R<sup>5</sup> (Esquema 10).

De forma análoga, se puede convertir un compuesto con la fórmula general **[L]** en los compuestos del tipo **[LI]** (Esquema 10).

El compuesto de fórmula **[LII]** en la que LG es un grupo saliente se puede someter a sustitución nucleófila o acoplamiento de Buchwald para obtener el amino derivado de fórmula **[I-v]** (Esquema 11).

10 La producción de los compuestos intermedios con la fórmula general **[IV]** mediante el procedimiento L se puede realizar como sigue a continuación (Esquema 12):

15 Se puede alquilar un compuesto con la fórmula general **[VII]** con Y<sup>1</sup> = O, S con los compuestos de fórmula general **[XXII]** y **[LIV]** para proporcionar los compuestos de fórmula general **[LIII]** y **[LV]**. Estos compuestos pueden experimentar una ciclación para producir los compuestos de fórmula general **[VI-a]**. La halogenación mediante los procedimientos que se han descrito en el esquema 1 da como resultado los compuestos intermedios de fórmula general **[IV-a]**.

#### Etapa (V1)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VI]** se muestra en el Esquema 1.

20 Los compuestos de fórmula **[VI]** se pueden sintetizar de forma análoga a los procedimientos que se describen en la bibliografía (*Tetrahedron* **1998**, 54, 9393-9400 y *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (21), 7058-7065), por reacción de los compuestos del tipo **[VII]** con un sustrato de fórmula general **[VIII]** (en la que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan grupos salientes, tales como por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs o similares), si fuera necesario en presencia de un disolvente y un secuestrador de ácido/base.

25 De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles halogenados de fórmula **[V]** en los compuestos de fórmula **[IV]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los mercaptopirazoles de fórmula **[XXI]** en los compuestos de fórmula **[I-d]** y **[I-b]**.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los aminopirazoles de fórmula **[XLII]** en los compuestos de fórmula **[I-o]** como se muestra en el esquema 8.

30 Los compuestos del tipo **[VII]** se pueden producir, por ejemplo, mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento EP1119567, *J. Chem. Res. Miniprint*; 1996, 3, 785-794 y documento EP1206474) a partir de b-cetoésteres o cetotioésteres comerciales por reacción con hidrato de hidrazina.

35 Los compuestos de fórmula **[VIII]** y **[XXIII]** que se requieren para la reacción están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, **1999**, Wiley-VCH, p. 690 y siguientes y la bibliografía citada en el mismo).

Un procedimiento para la producción de los compuestos adecuados de fórmula **[VIII]** y **[XXIII]** es, por ejemplo, la reacción de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina (*Org. Lett.* **2008**, 10, 4425-4428) o por reacción de Appel con trifenilfosfina y CCl<sub>4</sub> (por ejemplo, como se describe en *Tetrahedron* **2008**, 64, 7247-7251).

40 Dependiendo de la estructura química de los sustratos de fórmula general **[VIII]** y **[XXIII]**, se pueden encontrar ciertas combinaciones preferentes en la selección de un disolvente adecuado y una base adecuada.

45 En el caso de una reacción de alquilación con los sustratos de fórmula **[VIII]** y **[XXIII]** se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como por ejemplo éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ésteres de ácidos carboxílicos (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido o 1,3-dimetil-2-imidazolinona, o se puede realizar la reacción en las mezclas de dos o más de estos disolventes.

Los disolventes preferentes son dimetilformamida y acetonitrilo.

50 Bases que se pueden usar para esta reacción son, por ejemplo, hexametildisilazida de litio (LiHMDS), carbonato potásico, carbonato de cesio e hidruro sódico. La base preferente es hidruro sódico. Por lo general, se usa al menos 1 equivalente de base.

La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 20 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas.

- 5 Después de completarse la reacción, los compuestos **[VI]**, **[IV]**, **[I-d]** o **[I-b]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. Dependiendo de la naturaleza del sustrato de fórmulas **[VIII]** y **[XXIII]** usado y de las condiciones de reacción, se pueden obtener los compuestos de fórmulas **[VI]** y **[IV]**, en forma de regioisómeros puros o en forma de una mezcla de los dos regioisómeros posibles (en los que el grupo Q está unido al átomo de C de la posición 4 del pirazol en lugar de al átomo de nitrógeno). En el caso de que se obtengan mezclas de regioisómeros, estas se pueden purificar mediante procedimientos físicos (tales como, por ejemplo, procedimientos de cristalización o cromatografía) o también se pueden usar opcionalmente en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V2)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[V]** se muestra en el Esquema 1.

- 15 Los pirazoles halogenados de fórmula **[V]** se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de pirazoles halogenados adecuados es, por ejemplo, la formación de los pirazoles correspondientes **[VII]** (por ejemplo, como se describe en *Heterocycles* **1984**, 22, 11, 2523-2527 y el documento WO 2010/68242) por reacción con bromo en disolventes halogenados (diclorometano o cloroformo). La reacción se puede realizar a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 20 De forma análoga, se pueden convertir los compuestos intermedios de fórmula **[VI]** en los compuestos de fórmula **[IV]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles de fórmula **[XXXV]** en los compuestos de fórmula **[XXXVI]** como se muestra en el esquema 7.

- 25 De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[XXXVIII]** en los compuestos de fórmula **[XXXVII]** como se muestra en el esquema 7.

#### Etapa (V3)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[III]** se muestra en el Esquema 1.

- 30 Los compuestos de fórmula **[III]** se pueden producir mediante procedimientos descritos, por ejemplo por reacción de los halopirazoles **[IV]** con ésteres de ácido borónico tales como, por ejemplo, bispinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio(II) en presencia de una base y de un disolvente adecuado (véanse los documentos US 0 018 156 A, WO 2007/024843 o EP-A 1 382 603).

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

La reacción se realizará habitualmente a temperaturas de 80 °C-120 °C, y la temperatura de reacción preferente es aproximadamente 85 °C-90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre una hora y 16 horas.

- 40 De forma análoga, se pueden usar otros procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía para la producción de los compuestos de fórmula **[III]**. Por ejemplo, los compuestos de fórmula **[III]** se pueden producir por metalación de los pirazoles halogenados **[IV]** con bases tales como, por ejemplo, n-butillitio y reacción con ésteres de ácido borónico tales como, por ejemplo, borato de trimetilo y reacción posterior del ácido pirazol-borónico obtenido con pinacol (véase, por ejemplo, *J. Het. Chem.* **2004**, 41, 931-940 o el documento EP-A 1 382603 y el documento WO 2007/16392).

#### Etapa (V4)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I]** y **[XII]** se muestra en el Esquema 1.

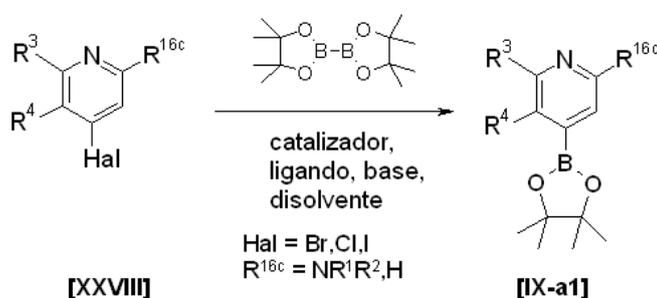
- 50 Los compuestos de fórmula **[I]** se pueden producir, por ejemplo, por acoplamiento de los pirazoles halogenados **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met<sup>1</sup> representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, B(OiPr)<sub>3</sub>, B(OH)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

De forma análoga, la síntesis de los pirazoles **[III]** a partir de los compuestos del tipo **[IV]** que se describe en el Esquema 1 se puede realizar con este procedimiento.

Los compuestos de fórmula **[I]** también se pueden producir, por ejemplo, por acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met<sup>1</sup> representa un compuesto de estaño tal como, por ejemplo, Sn(n-Bu)<sub>3</sub>) en presencia de un catalizador, si fuera necesaria, una sal de haluro inorgánica u orgánica, si fuera necesario, un ligando, y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (véase *Synthesis* **1992**, 803-815).

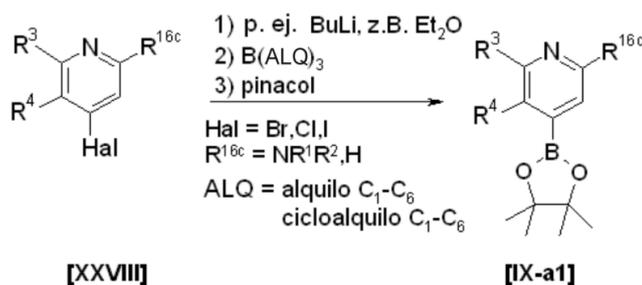
Los compuestos de fórmula **[IX-a1]** (en la que X<sup>1</sup> representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[IX-a1]** es la reacción de los haloheterociclos de fórmula **[XXVIII]** con bispinacolatodiboro en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(dppf)), si fuera necesario, un ligando (tal como, por ejemplo, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazolio), una base (tal como, por ejemplo, acetato potásico o acetato sódico) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5, 1277-1281 y WO 2011/042389) (Esquema 12).

Esquema 12



Como alternativa, los compuestos de fórmula **[IX-a1]** (en la que X<sup>1</sup> representa C-H) también se pueden preparar mediante otros procedimientos conocidos en la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los heterociclos adecuados **[IX-a1]** es la metalación de la halopiridina **[XXVIII]** con una base (tal como, por ejemplo, n-butililitio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) y posterior reacción con un éster de ácido borónico (tal como, por ejemplo, B(i-PrO)<sub>3</sub> o B(OMe)<sub>3</sub>) y pinacol mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Synthesis* **2004**, 4, 469-483 y la bibliografía que se describe en el mismo) (Esquema 13).

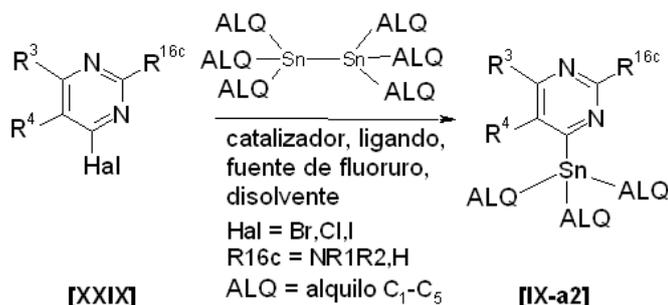
Esquema 13



De forma análoga, los compuestos del tipo **[IX-b]** se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documento de Patente WO 2011/042389) por reacción del precursor de haloheterociclo respectivo (reemplazo de Met<sup>2</sup> por Cl, Br, I en **[IX-b]**) con bispinacolatodiboro en presencia de un catalizador.

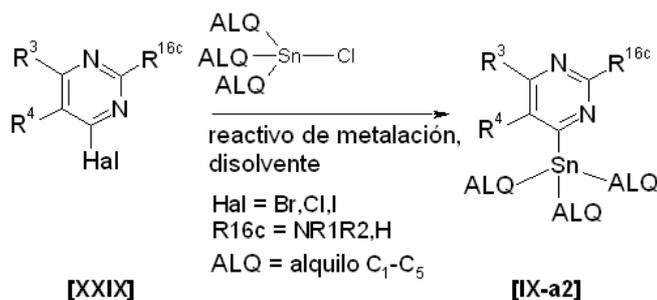
Los compuestos de fórmula **[IX-a2]** (en la que X<sup>1</sup> representa N) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[IX-a2]** es la reacción de los haloheterociclos de fórmula **[XXIX]** con compuestos de hexaalquildiestaño (tal como, por ejemplo, 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestaño) en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, acetato de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), si fuera necesaria, una fuente de iones fluoruro (tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (documentos de Patente WO 2003/095455 o WO 2007/104538) (Esquema 14).

Esquema 14



Como alternativa, los compuestos de fórmula **[IX-a2]** (en la que X<sup>1</sup> representa N) también se pueden preparar mediante otros procedimientos conocidos en la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[IX-a2]** es la metalación de la halopiridina **[XXIX]** usando un reactivo de metalación (un compuesto de alquil litio tal como, por ejemplo, n-butil litio o un reactivo de Grignard tal como, por ejemplo, cloruro de isopropil magnesio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) y posterior reacción con un compuesto de trialquilestano halógeno (tal como, por ejemplo, Bu<sub>3</sub>SnCl) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento WO 2008/008747 o *Tetrahedron* **1994**, 275-284 y la bibliografía que se describe en el mismo) (Esquema 15).

Esquema 15



Los compuestos de fórmula **[XXVIII]** y **[XXIX]** están disponibles en el mercado o se pueden preparar, por ejemplo, por acilación de la amina correspondiente (en el caso de R<sup>16</sup> = -NH<sub>2</sub>) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 543-548). Otro procedimiento para la preparación de los compuestos del tipo **[XXVIII]** y **[XXIX]** consiste en la halogenación de los correspondientes hidroxiheterociclos de forma análoga a los procedimientos de halogenación que se han indicado para la síntesis de los compuestos **[X-a1]** y **[X-b2]**.

En el acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, B(OiPr)<sub>3</sub> o B(OH)<sub>2</sub>), la selección del disolvente, la base, la temperatura, los catalizadores y los ligandos añadidos, si fueran necesarios, puede variar dependiendo del sustrato de éster de borato usado y comprende las posibles variaciones que se han descrito en la etapa **(V5)** para el acoplamiento C-C del compuesto de fórmula **[III]** con los sustratos de fórmula **[X-a]**.

En el acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met<sup>1</sup> representa un grupo que porta alquilestano tal como, por ejemplo, Sn(Bu)<sub>3</sub>), la selección de un catalizador, si fuera necesaria, una sal de haluro inorgánico u orgánico, si fuera necesario, un ligando, y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas puede variar dependiendo del sustrato de alquilestano usado.

Como disolvente para la reacción de los compuestos de fórmula **[IX-a]**, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (éter dietílico, dimetoximetano, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, terc-butil metil éter), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es dimetilformamida.

Salas de haluro para la reacción de los compuestos de fórmula **[IX-a]** que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son, por ejemplo, haluros de cobre (por ejemplo, CuBr o CuI), haluros de cesio (CsF) y haluros de tetraalquilamonio (TBAF).

Las sales de haluro se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención en una proporción de un 1 a un 400 % en moles, en base al compuesto de estaño orgánico. Sin embargo, también se pueden usar mezclas de sales de haluro en proporciones de un 1-400 % en moles. La adición de una mezcla de yoduro de cobre y fluoruro de cesio en proporciones de un 1- 200 % en moles es particularmente preferente.

- 5 Como catalizadores para la reacción de los compuestos de fórmula **[IX-a]** con los pirazoles halogenados de fórmula **[IV]** se pueden usar los mismos catalizadores que se describen posteriormente para la producción de los compuestos de fórmula **[I]**, por reacción de los compuestos de fórmulas **[III]** y **[X-a]** como se describe en la etapa V5.

10 La cantidad de catalizador, en base a los compuestos heteroaromáticos **[IX-a]** que portan el grupo saliente Met<sup>1</sup>, es preferentemente de un 0,001 a un 0,5 % en moles y de forma particularmente preferente de un 0,01 a un 0,2 % en moles.

15 El catalizador puede contener ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico o se pueden añadir ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico por separado a la mezcla de reacción. Como ligandos que contienen fósforo, son adecuados preferentemente tri-n-alkilfosfanos, triarilfosfanos, dialquilaril-fosfanos, alquildiarilfosfanos y/o heteroarilfosfanos, tales como tripiridilfosfano y trifurilfosfano, en los que los tres sustituyentes en el fósforo pueden ser iguales o diferentes, pueden ser quirales o aquirales y en los que uno o más sustituyentes pueden unir los grupos de fósforo de varios fosfanos, pudiendo ser también una parte de esta unión un átomo metálico. Son particularmente preferentes los fosfanos tales como trifenilfosfano, tri-terc-butilfosfano y triciclohexil-fosfano. Como ligandos que contienen arsénico son adecuados, por ejemplo, tri-n-alkilarsanos y triarilarsanos, en los que los tres sustituyentes en el arsénico pueden ser iguales o diferentes.

20 La concentración total de ligandos, en base a los compuestos heteroaromáticos **[IX-a]** que portan el grupo saliente Met<sup>1</sup>, es preferentemente hasta un 1 % en moles, de forma particularmente preferente de un 0,01 a un 0,5 % en moles.

25 Para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención, se mezclan a conciencia ventajosamente los productos de partida, el disolvente, la base, la sal de haluro, el catalizador y, si fuera necesario, el ligando y se hacen reaccionar preferentemente a una temperatura de 0 °C-200 °C, de forma particularmente preferente a 60-150 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas. A diferencia de una reacción en un solo paso, la reacción también se puede realizar de modo que los diversos reactivos se dosifiquen de forma controlada en el curso de la reacción, para lo cual son posibles diferentes variantes de dosificación.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza, por lo general, a presión normal. Sin embargo, también es posible operar a una presión aumentada o reducida. La reacción se realiza, por lo general, usando un gas envolvente tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno.

La relación molar de reactantes del halopirazol **[IV]** con respecto al compuesto de organoestaño **[IX-a2]** es preferentemente de 0,9 a 2.

35 Después de completarse la reacción, el catalizador resultante en forma de sólido se retira por filtración, el producto en bruto se libera del disolvente o disolventes y a continuación se purifica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y apropiados para el producto en particular, por ejemplo mediante recristalización, destilación, sublimación, fusión por zonas, cristalización por fusión o cromatografía.

40 De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las halopirazolopirimidinas de fórmula **[XXXVII]** en los compuestos de fórmulas **[I-i]** y **[XXXIX]** como se muestra en el esquema 7.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las halopirazolopirimidinas de fórmula **[XXXVII]** en los compuestos de fórmula **[II-a]** como se muestra en el esquema 7.

#### Etapa (V5)

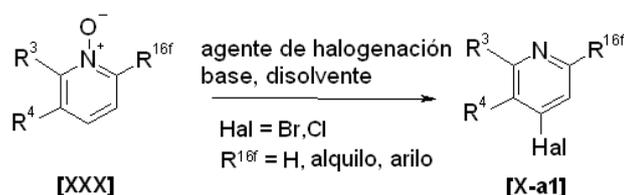
45 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I]** y para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XII]** se muestra en el Esquema 1.

50 Los compuestos de fórmula **[I]** se pueden producir, por ejemplo, por acoplamiento de los ácidos pirazolborónicos **[III]** con los heterociclos de fórmula **[X-a]** (en la que Z<sup>2</sup> representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl o Br) en presencia de un catalizador, una base y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en el mismo).

De forma similar, los compuestos de fórmula **[XII]** se pueden producir por acoplamiento de los ácidos pirazolborónicos **[III]** con los heterociclos de fórmula **[X-a]**.

Los compuestos de fórmula **[X-a]** (en la que X<sup>1</sup> representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 16). Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[X-a-1]** es la reacción de N-óxidos de piridina con agentes de halogenación (por ejemplo, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub> o cloruro de metanosulfonilo) (véase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 7, 1934-1937).

5 Esquema 16

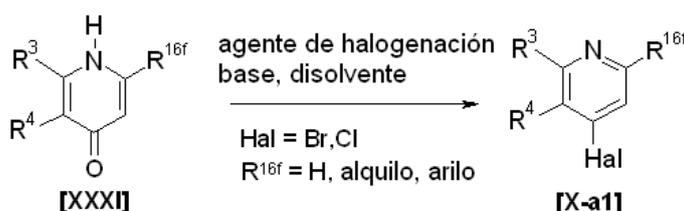


Los N-óxidos de piridina **[XXX]** se conocen o se pueden producir por oxidación de las correspondientes piridinas (por ejemplo, con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + metiltrióxorenio, ácido m-cloroperoxibenzoico, dimetil-dioxirano o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina manganeso) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*ARKIVOC* **2001** (i) 242-268 y las referencias contenidas en el mismo).

10

Un procedimiento adicional para la producción de haloheterociclos adecuados **[X-a-1]** es la reacción de los compuestos de 4-hidroxipiridina **[XXXI]** con agentes de halogenación (por ejemplo, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 4, 925 - 929) (Esquema 17).

Esquema 17



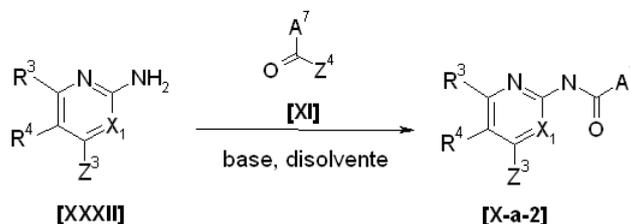
15

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

Como alternativa, los compuestos de fórmula **[X-a]** (en la que X<sup>1</sup> representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 18). Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[X-a-2]** es la reacción de aminoheterociclos de fórmula **[XXXII]** con cloruros de ácido en presencia de una base y un disolvente (*Synth. Commun.* **1997**, 27, 5, 861-870).

20

Esquema 18



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

25

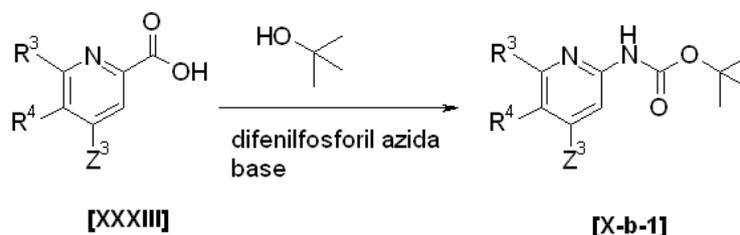
Los aminoheterociclos **[XXXII]** (en los que X<sup>1</sup> representa N) se conocen o se pueden producir por halogenación de hidroxí compuestos (Z<sup>3</sup>= -OH) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (por ejemplo, después de *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 14, 4409-4424).

Los compuestos de fórmula **[X-b]** (en la que X<sup>1</sup> representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 19). Un procedimiento para la producción de N-Boc-haloheterociclos adecuados **[X-b-1]** es la reacción de ácidos adecuados (por ejemplo, ácido 4-bromo-picolínico) **[XXXIII]** con difenilfosforil azida y terc-butanol (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 15,

30

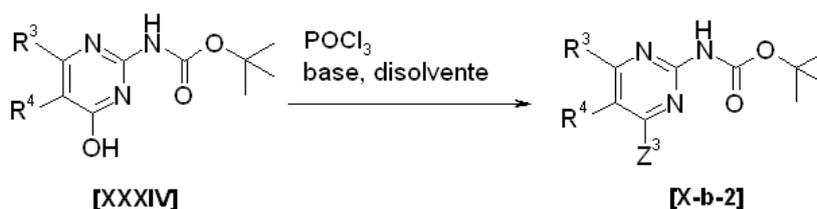
2761-2768 o documento de Patente US 5.112.837 A).

Esquema 19



- 5 Los ácidos carboxílicos **[XXXIII]** se conocen o se pueden producir a partir de precursores disponibles en el mercado mediante procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento de Patente EP-A 1 650 194), por ejemplo a partir del ácido piridin-2-carboxílico disponible en el mercado por reacción con cloruro de tionilo en dimetilformamida. Como alternativa, los compuestos de fórmula general **[XXXIII]** también se pueden producir por oxidación de derivados de 4-halo-2-metil-piridina disponibles en el mercado mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034).
- 10 Los compuestos de fórmula **[X-b]** (en la que X<sup>1</sup> representa N) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 20). Un procedimiento para la producción de N-Boc-haloheterociclos adecuados **[X-b-2]** es la cloración de hidroxicompuestos (por ejemplo, (4-hidroxi-pirimidin-2-il)carbamato) con oxiclorigen de fósforo (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

Esquema 20



- 15 Los hidroxicompuestos **[XXXIV]** se conocen o se pueden producir a partir de precursores disponibles en el mercado mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).
- 20 Como disolvente para la síntesis de los compuestos de fórmulas **[I]** y **[XII]** se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol), éteres cíclicos y acíclicos (éter dietílico, dimetoximetano, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, terc-butil metil éter), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos (por ejemplo, hexano, iso-hexano, heptano, ciclohexano), cetonas (por ejemplo, acetona, etil metil cetona, iso-butil metil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo) y amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y agua o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es dioxano.
- 25 Las bases que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, alcoholatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y aminas primarias, secundarias y terciarias. Las bases preferentes son carbonatos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato sódico y carbonato potásico.
- 30

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

- 35 Como catalizadores, se pueden usar, por ejemplo, paladio metálico, compuestos de paladio y/o compuestos de níquel. Los catalizadores también se pueden aplicar sobre un soporte sólido, tal como carbón activado u óxido de aluminio. Son preferentes los catalizadores de paladio en los que el paladio está presente en el estado de oxidación (0) o (II), tales como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio, cetonatos de paladio, acetilacetatos de paladio (tales como, por ejemplo, bisacetilacetato de paladio), haluros de nitrilopaladio (tales como, por ejemplo, dicloruro de bis-(benzonitrilo)paladio, dicloruro de bis(acetonitrilo)-paladio), haluros de paladio (PdCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>PdCl<sub>6</sub>), haluros de alilpaladio, biscalboxilatos de paladio (tales como, por ejemplo, acetato de paladio-II) y ácido tetracloropaládico.
- 40

Los catalizadores particularmente preferentes son tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio y dicloruro de bis-(difenilfosfina)ferrocenopaladio. El compuesto de paladio también se puede generar *in situ*, tal como, por ejemplo, acetato de paladio(II) a partir de cloruro de paladio(II) y acetato sódico.

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

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

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

20 Para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención, se mezclan la conciencia de manera conveniente los productos de partida, el disolvente, la base, el catalizador y, si fuera apropiado, el ligando y se hacen reaccionar preferentemente la temperatura de 0 °C -200 °C, de forma particularmente preferente a 100-170 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas. A diferencia de una reacción en un solo paso, la reacción también se puede realizar de modo que los diversos reactivos se dosifiquen de forma controlada en el curso de la reacción, siendo posibles diferentes variantes de dosificación.

25 La relación molar de reactantes de los compuestos heteroaromáticos **[X-a]** y **[X-b]** con respecto al compuesto de organoboro **[III]** es preferentemente de 0,9 a 1,5.

30 Los procedimientos de acuerdo con la invención se realizan por lo general a presión normal. Sin embargo, también es posible operar a una presión aumentada reducida. La reacción se realiza por lo general con el uso de un gas envolvente tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno. Después de completarse la reacción, el catalizador resultante en forma de sólido se retira por filtración, el producto en bruto se libera del disolvente o disolventes y a continuación se purifica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y apropiados para el producto en particular, por ejemplo, mediante recristalización, destilación, sublimación, fusión por zonas, cristalización por fusión o cromatografía.

#### Etapa (V6)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-a]** se muestra en el Esquema 1.

35 Se puede sintetizar un compuesto con la fórmula general **[I-a]**, de forma análoga a procedimientos que se describen en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 2004/052880 y, por ejemplo, T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, John Wiley & Sons, Inc.), mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto con la correspondiente fórmula general **[II]** con un sustrato de fórmula general **[XI]** (con  $Z^4$  por ejemplo = Cl, Br, F o -OH) si fuera necesario en presencia de un secuestrador de ácido/base, en los que las definiciones de los restos  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ , Y, Q y  $X^1$  en los esquemas anteriores corresponden con las definiciones que se han mencionado anteriormente.

45 Los haluros de ácido **[XI]** ( $Z^4 = Cl$ ) o los correspondientes ácidos carboxílicos **[XI]** ( $Z^4 = OH$ ) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en la bibliografía. Además, se puede preparar un sustrato con la fórmula general **[XI]**, con  $Z^4 = Cl$ , a partir del correspondiente ácido ( $Z^4 = OH$ ) por cloración usando procedimientos conocidos en la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, 1999, Wiley-VCH, página 1929 y siguientes y la bibliografía citada en el mismo).

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

55 Se usa al menos un equivalente de un secuestrador de ácido / una base (por ejemplo, base de Hünig, trietilamina o secuestradores de ácido poliméricos disponibles en el mercado) con respecto al material de partida de fórmula general **[II]**. Si el material de partida es una sal, son necesarios al menos dos equivalentes del secuestrador de ácido.

La reacción se realiza habitualmente temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 20 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas.

- 5 Para realizar el procedimiento (V6) de acuerdo con la invención para la producción de los compuestos de fórmula [I-a] se usan por lo general de 0,2 a 2 mol, preferentemente de 0,5 a 0,9 mol, de amino derivado de fórmula [II] por mol del haluro de ácido carboxílico de fórmula [XI]. El procesamiento se realiza por evaporación de los componentes volátiles al vacío y tratamiento del material en bruto con solución de metanol amoniacal (7 molar).

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

- 15 Como alternativa, también se puede sintetizar un compuesto de fórmula [I-a] a partir del correspondiente compuesto de fórmula [II] con un sustrato de fórmula [XI] con  $Z^4 = -OH$  en presencia de un reactivo de acoplamiento de forma análoga a procedimientos que se describen en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852, y las referencias citadas en ese documento).

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

- 20 Si fuera necesario, se puede usar en la reacción una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o base de Hünig.

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

- 30 La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 0 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas.

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

- 35 De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula [II-a] en los compuestos de fórmula [I-I] como se muestra en el esquema 7.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los sustratos de fórmulas [I-j] y [XL] en los compuestos de fórmulas [I-k] y [XLI] respectivamente, como se muestra en el esquema 7.

#### Etapa (V7)

- 40 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula [XIV] se muestra en el Esquema 2.

- 45 Los compuestos de fórmula general [XIV] (en la que  $Z^5$  representa Oalquilo e Y representa oxígeno) se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos US3950381 y US4613610), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general [XIII] con un dialquiléster de ácido carbónico tal como carbonato de dietilo en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico o terc-butanolato potásico). Se usa opcionalmente un disolvente. Disolventes habituales incluyen alcoholes (por ejemplo, etanol), éteres (por ejemplo, THF), amidas (DMF o NMP) e hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno), o se pueden emplear las mezclas de los disolventes respectivos. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente en un par de minutos y 48 horas.

- 50 De forma análoga, se pueden obtener los b-oxidioésteres de fórmula general [XIV] (en la que  $Z^5$  representa Salquilo e Y representa azufre), de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 8376-8378), por condensación de la cetona [XIII] con tritiocarbonato de (S,S)-dimetilo.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos [XIV] se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas habituales de separación. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización,

destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

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

#### Etapas (V8)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VII]** se muestra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula general **[VII]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documento EP1119567, *Heterocyclic Communications* 2006, 12, 3-4, 225 - 228 y J. Chem. Res. Miniprint, 1996, 3, 785 - 794), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **[XIV]** con hidrazina o una forma hidratada de la misma. Se pueden usar disolventes inertes tales como éteres cíclicos o acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano), y alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol). La reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Si se desea, se puede usar una base, por ejemplo, trietilamina. La temperatura de reacción puede variar de 10 °C a 50 °C pero es preferente la temperatura ambiente. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (por ejemplo, CEM Explorer) a temperatura elevada, lo que puede acortar el tiempo de reacción. Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[VII]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

De forma análoga, los compuestos de fórmula general **[XXVII]** se pueden obtener por reacción del cetoéster o cetotioéster **[XIV]** con hidroxihidrazinas, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Tetrahedron* 1998, 54, 32, 9393-9400).

Se puede usar el mismo procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula general **[VII-a]** partiendo de **[XVI]** o de **[XVIII]**, así como para la conversión de los compuestos de ditietano de fórmula general **[XX]** en el compuesto de fórmula **[XXI]** (esquema 3), de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documentos US6342608 y WO2010 / 070060).

#### Etapas (V9)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de ditietano de fórmula **[XVI]** se muestra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula general **[XVI]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Chem. Ber.* 1985, 118, 7, 2852-2857), haciendo reaccionar un ditioácido de fórmula general **[XV]** con dibromometano o diyodometano en un disolvente (por ejemplo, etanol) y en presencia de una base (hidróxido potásico). Los ditioácidos requeridos **[XV]** se pueden obtener por reacción de metilcetonas **[XIII]** con disulfuro de carbono en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico o terc-butóxido potásico) y un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida o benceno), de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documento de Patente WO2009 / 135944 y *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 23, 3703-3706).

#### Etapas (V10)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XVIII]** se muestra en el Esquema 2.

Los ditioésteres **[XVIII]** se pueden preparar por tratamiento de los ditioacetales **[XVII]** con un ácido de Lewis, por ejemplo, BF<sub>3</sub>\*eterato en presencia de disulfuro de hidrógeno como se describe, por ejemplo, en *Synthetic Communications* 1999, 29, 5, 791 - 798.

Los compuestos de fórmula general **[XVII]** se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos (por ejemplo, en *Synlett* 2008, 15, 2331-2333 y *Tetrahedron* 2010, 66, 15, 2843-2854) por tratamiento de las metilcetonas **[XIII]** con disulfuro de carbono y yoduro de metilo en presencia de una base (por ejemplo, terc-butóxido potásico o metanolato sódico) y un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida, benceno o tetrahydrofurano o una mezcla de los mismos).

#### Etapas (V11)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XX]** se muestra en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula general **[XX]** se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos (por ejemplo, los documentos de Patente WO2010 / 070060 y US6342608) por tratamiento de las cetonas **[XIX]** con disulfuro de carbono y dibromometano en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico o terc-butóxido potásico) y un disolvente inerte (dimetilsulfóxido o tetrahydrofurano).

Etapa (V12)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-c]** se muestra en el Esquema 3.

5 Los compuestos de fórmula **[I-c]** se pueden preparar por tratamiento del mercaptopirazol de fórmula **[XXI]** con una halogenocetona **[XXII]** en las condiciones que se usan en la metodología del estado de la técnica (por ejemplo, en el documento WO2010 / 070060) usando un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares), a temperaturas que varían de 20 °C a la temperatura de reflujo y durante un período de tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

Etapa (V13)

10 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-e]** se muestra en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula **[I-e]** se pueden obtener por oxidación de los mercaptopirazoles **[I-b]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos de Patente WO2010 / 070060 y US6103667) usando un oxidante adecuado (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, metaperiodato sódico sobre gel de sílice o peróxido de hidrógeno) y un disolvente (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloro-etano).

Etapa (V14)

15 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-f]** se muestra en el Esquema 3.

20 Se deshidrata un compuesto de fórmula **[I-c]** usando condiciones que se describen en la bibliografía (documento WO2010 / 070060 y R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, 1999, Wiley-VCH, página 291 y siguientes y la bibliografía citada en las mismas) y se obtiene un compuesto de fórmula **[I-f]**. Por ejemplo, la eliminación se puede realizar por transformación del grupo hidroxilo en un grupo saliente usando un reactivo de activación (por ejemplo, anhídrido trifluoroacético, cloruro de metanosulfonilo, oxiclóruo de fósforo) y una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina).

Etapa (V15)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-f]** se muestra en el Esquema 3.

25 Un sulfóxido de fórmula **[I-e]** puede experimentar una transposición de Pummerer seguida de eliminación, proporcionando respectivamente un compuesto de fórmula **[I-f]**, mediante el uso de procedimientos descritos en la bibliografía (*Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 651-655 o *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 5, 1258-1265).

Etapa (V16)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXIV-a]** se muestra en el Esquema 4.

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

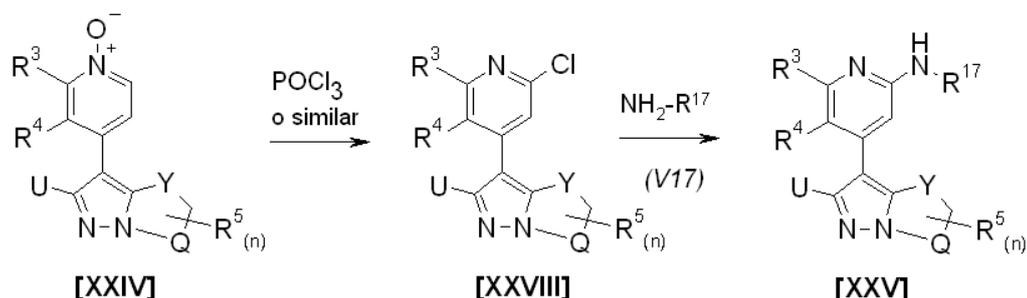
Etapa (V17)

35 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXV]** se muestra en el Esquema 4.

40 Los compuestos de N-óxido de fórmula **[XXIV]** se convierten en aminopiridinas de fórmula **[XXV]** por tratamiento con una especie electrófila adecuada (tal como oxiclóruo de fósforo, anhídrido de tosilo, hexafluorofosfato de bromo-tris(1-pirrolidinil)fosfonio) en presencia o seguido del tratamiento con un nucleófilo adecuado R<sup>17</sup>-NH<sub>2</sub> (por ejemplo, terc-butilamina, alilamina, bencilamina) de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Org. Lett.* 2010, 12, 22, 5254-5257 o el documento WO 2010/10154). Se puede usar opcionalmente una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina).

45 Como alternativa, se pueden aislar los compuestos intermedios de activación (por ejemplo, mediante POCl<sub>3</sub>) tales como **[XXVIII]** y se pueden hacer reaccionar con aminas nucleófilas R<sup>17</sup>-NH<sub>2</sub> en una reacción separada para obtener los compuestos de fórmula **[XXV]**, como se describe en procedimientos de la bibliografía (documentos EP1402900 y US2010 / 168185) (esquema 15).

Esquema 15

Etapa (V18)

5 Un compuesto de fórmula **[XXV]** en la que  $R^{17}$  representa un grupo protector adecuado se puede transformar en un compuesto de fórmula general **[II]** de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documentos de Patente WO2010 / 10154 o US2010 / 168185), por ejemplo, por tratamiento con ácidos (ácido trifluoroacético, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico). Como alternativa, se puede realizar la escisión en condiciones reductoras (por ejemplo, con formiato amónico usando un catalizador como se describe en el documento de Patente EP1787991 o con etanol-agua usando el catalizador de Wilkinson  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (como se describe en el documento de Patente US2005 / 245530)).

Etapa (V19)

Se puede convertir un N-óxido de fórmula **[XXIV]** en un compuesto de fórmula **[I-g]** usando un reactivo de activación (tal como cloruro de oxalilo) en presencia de una carboxamida **[XXVI]** como se describe en la bibliografía (*Org. Lett.* **2006**, 8, 9, 1929-1932).

Etapa (V20)

15 Los compuestos de fórmula general **[I-h]** en la que  $R^{2b}$  representa  $\text{C(O)OR}^{7*}$ ,  $\text{C(O)SR}^{7*}$ ,  $\text{C(S)OR}^{7*}$ ,  $\text{C(O)R}^{7*}$  o  $\text{C(S)R}^{7*}$  (aminopiridinas bisaciladas simétrica o asimétricamente) se pueden producir directamente mediante el procedimiento (V6) mencionado anteriormente a partir de los compuestos de fórmula general **[I-g]** (aminopiridinas monoaciladas), por reacción con haluros de ácido de fórmula **[XI]** ( $Z_4 =$  por ejemplo Cl, F).

Etapa (V21)

20 Los compuestos de fórmula **[VI-b]** se pueden sintetizar además de forma análoga a los procedimientos que se describen en la bibliografía (Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28 y *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357-1366), por ejemplo, por ciclación de hidroxí compuestos del tipo **[XXVII]** en presencia de un fosfano (por ejemplo, trifenilfosfano) y un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo) y un disolvente (por ejemplo, THF). Como alternativa, está ciclación también se puede realizar por tratamiento del compuesto de hidroxipirazol en condiciones de deshidratación (por ejemplo, calentamiento en presencia de ácido fosfórico como se describe en *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357-1366) o por activación (por ejemplo, usando Toluolcloruro de sulfonilo y una base como se describe en *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 16, 1949-1951).

Etapa (V22)

30 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXXVIII]** se muestra en el Esquema 7.

Los compuestos de fórmula general **[XXXVIII]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **[XXXV]** con un 1,1,3,3-tetraalcoxipropano sustituido (documentos EP531901, WO2006128692) o una propan-1,3-diona sustituida (documento WO201125951). La reacción se realiza habitualmente en un disolvente tal como ácido acético. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está habitualmente en el intervalo de 90-110 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

35 Compuestos del tipo **[XXXV]** que se requieren para la reacción están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (WO200568473) a partir de 3-oxo-3-arylpropanonitrilo por reacción con hidrazina.

40 De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles halogenados de fórmula **[XXXVI]** en los compuestos de fórmula **[XXXVII]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles trisustituidos de fórmula **[XLII]** en los compuestos de fórmula **[I-p]** como se muestra en el esquema 8.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[XXXVIII]**, **[XXXVII]** y **[I-p]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V23)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-j]** se muestra en el Esquema 7.

Los compuestos de fórmula **[I-j]** se pueden obtener por reducción de la pirazolopirimidina de fórmula general **[I-i]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos WO200638734, EP531901, Bioorganic and Medicinal Chemistry, **2010**, 18, 8501). La reducción se realiza de manera convencional, incluyendo reducción química y reducción catalítica.

Son agentes reductores adecuados para su uso en la reducción química hidruros (por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, diborano, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio) o una combinación de un metal (por ejemplo, estaño, cinc, hierro) o un compuesto metálico (por ejemplo, acetato de cromo) y un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético).

Son catalizadores adecuados para su uso en la reducción catalítica los convencionales tales como catalizadores de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono, óxido de paladio, negro de paladio), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel Raney), catalizadores de platino (por ejemplo, óxido de platino) y similares.

La reacción se realiza habitualmente en un disolvente tal como alcohol (por ejemplo, etanol, metanol), tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, una mezcla de los mismos o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está habitualmente en el intervalo de 20-60 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[XXXIX]** en los compuestos de fórmula **[XL]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[II-a]** en los compuestos de fórmula **[II-b]**.

Como alternativa, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[I-l]** en los compuestos de fórmula **[I-m]**.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-j]**, **[XL]**, **[II-b]** y **[I-m]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V24)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-k]** se muestra en el Esquema 7.

Los compuestos de fórmula general **[I-k]** se pueden obtener por alquilación, acilación o por reacción con cloruro de sulfonilo, cloruro de carbamoilo, o isocianato, de los compuestos de fórmula general **[I-j]**.

La alquilación se puede realizar con un agente de alquilación de fórmula  $R^5-LG^1$  (en la que  $LG^1$  es un grupo saliente tal como halógeno, triflato, mesilato) en presencia de una base. Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo acetonitrilo) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son N,N-dimetilformamida y acetonitrilo.

Se emplea al menos un equivalente de base (por ejemplo, carbonato de cesio o hidruro sódico), en base al material de partida de fórmula general **[I-j]**.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está

generalmente entre un par de minutos y 48 horas.

La acilación se realiza en presencia de un agente de acilación tal como  $R^9C(O)Cl$  en presencia de un secuestrador de ácido/base.

5 Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son tetrahidrofurano y diclorometano.

10 Se emplea al menos un equivalente de un secuestrador de ácido / una base (por ejemplo, base de Hünig, trietilamina o secuestradores de ácido poliméricos disponibles en el mercado), en base al material de partida de fórmula general **[I-j]**. Si el material de partida es una sal, se requieren al menos dos equivalentes del secuestrador de ácido.

15 La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 20 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas.

20 Como alternativa, el compuesto de fórmula general **[I-j]** se puede someter a un reactante de fórmula general  $LG-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $LG-C(O)OR^9$ ,  $LG-S(O)_2R^9$ ,  $LG-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $R^9N=C=O$  o  $R^9N=C=S$ , en la que LG es un grupo saliente, en condiciones similares a las que se han descrito anteriormente para la reacción de acetilación para proporcionar el compuesto de fórmula general **[I-k]**.

25 Si  $R^5$  contiene una función carbonilo, se puede someter a tionación en presencia de un agente de tionación como, por ejemplo, azufre (S), ácido sulfhídrico ( $H_2S$ ), sulfuro sódico ( $Na_2S$ ), hidrogenosulfuro sódico (NaHS), trisulfuro de boro ( $B_2S_3$ ), sulfuro de bis (dietilaluminio) ( $(AlEt_2)_2S$ ), sulfuro de amonio ( $(NH_4)_2S$ ), pentasulfuro de fósforo ( $P_2S_5$ ), reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiadifosfetano) o un agente de tionación soportado sobre un polímero tal como se describe en J. Chem. Soc. Perkin 1, (2001), 358.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles bicíclicos de fórmula **[XL]** en los compuestos de fórmula **[XLI]**.

30 Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles bicíclicos de fórmula **[I-t]** en los compuestos de fórmula **[I-u]** como se muestra en el esquema 10.

Como alternativa, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles bicíclicos de fórmula **[L]** en los compuestos de fórmula **[LI]** como se muestra en el esquema 10.

35 Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-k]**, **[I-u]**, **[XLI]** y **[LI]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V25)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-q]** se muestra en el Esquema 8.

40 Los compuestos de fórmula general **[I-q]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, como se escribe los documentos de Patente US5232939, WO2007129195) por alquilación de un compuesto de fórmula general **[XLII]** con un compuesto de fórmula **[XLIII]** en la que  $Z^3$  es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, tosilato o mesilato) y posterior ciclación mediada por la desprotección de la cetona o el aldehído.

45 La alquilación se realiza en presencia de una base, la naturaleza de la cual no es crítica. Ejemplos de bases adecuadas incluyen hidruros (por ejemplo, hidruro sódico), carbonatos (por ejemplo, carbonato sódico, potásico, o de cesio) y bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina).

50 Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), amidas (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está habitualmente en el intervalo de 20-80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, el compuesto intermedio de aminopirazol se retira de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, el compuesto se purifica por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

- 5 El compuesto de fórmula **[XLIII]** en la que  $Z^3$  es un grupo saliente está disponible en el mercado o se puede producir mediante procedimientos de la bibliografía, por ejemplo, por reacción de un alquilviniléter con un agente de bromación y un alcohol (como se describe en Tetrahedron Letters, 1972, 4055; y en el documento de Patente US2433890).

10 La posterior reacción de cierre de anillo se puede realizar por adición de al menos una cantidad catalítica de un ácido adecuado como, por ejemplo, un ácido sulfónico orgánico (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico) o un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), pero se realiza generalmente con ácido clorhídrico en dioxano. La cantidad de ácido puede variar ampliamente desde una cantidad catalítica hasta un gran exceso.

15 Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol), éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

- 20 Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-q]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

25 Los compuestos del tipo **[XLII]**, que se requieren para la reacción, se pueden preparar, por ejemplo, a partir de la cetona **[XIX]** como se describe en el esquema 9.

#### Etapa (V26)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-r]** se muestra en el Esquema 8.

- 30 Los compuestos de fórmula general **[I-r]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, como se describe en los documentos WO2002072576, WO2007129195) por alquilación de un compuesto de fórmula general **[XLII]** con un compuesto de fórmula **[XLIV]** en la que  $Z^3$  es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, tosilato o mesilato) y posterior ciclación.

La alquilación se realiza en presencia de una base, la naturaleza de la cual no es crítica. Ejemplos de bases adecuadas incluyen hidruros (por ejemplo, hidruro sódico), carbonatos (por ejemplo, carbonato sódico, potásico, o de cesio) y bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina).

- 35 Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), amidas (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

40 La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está habitualmente en el intervalo de 20-80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

- 45 Después de que la reacción haya finalizado, el compuesto intermedio de aminopirazol se retira de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, el compuesto se purifica por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

El compuesto de fórmula **[XLIV]** en la que  $Z^3$  es un grupo saliente está disponible en el mercado o se puede producir mediante procedimientos de la bibliografía, por ejemplo por esterificación del correspondiente ácido carboxílico (como se describe en European Journal of Organic Chemistry, 1999, 11, 2909).

- 50 La posterior reacción de cierre de anillo se puede realizar usando una base como, por ejemplo, etilato sódico en etanol (como se describe en el documento de Patente EP531901).

Como alternativa, la ciclación se puede realizar usando un agente de acoplamiento (como, por ejemplo, hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) en presencia de una base (tal como, por ejemplo, base de Hünig) en un disolvente (tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida) sobre el aminoácido

obtenido por saponificación del éster intermedio como se describe en el documento de Patente WO2007129195.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-r]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V27)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-r]** se muestra en el Esquema 8.

Los compuestos de fórmula **[I-s]** se pueden obtener por reducción de los sustratos de fórmula general **[I-r]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos de Patente US5356897, US5173485, y Journal of Organic Chemistry, 1984, 49, 1964).

Son agentes reductores adecuados para su uso en la reducción química, por ejemplo, hidruros (por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, diborano, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio).

La reacción se realiza habitualmente en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo, etanol, metanol), tetrahidrofurano, éter dietílico, una mezcla de los mismos o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-r]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V28)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLVI]** se muestra en el Esquema 9.

Las bromocetonas de fórmula **[XLVI]** se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento es, por ejemplo, la formación de las correspondientes cetonas **[XIX]** (por ejemplo, como se describe en los documentos de Patente EP1140916, WO20066137658, WO2005105814) por reacción con un agente de bromación (tal como bromo o N-bromosuccinimida) en ácido acético, disolventes halogenados (diclorometano o cloroformo) o N,N-dimetilformamida. La reacción se puede realizar a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

#### Etapa (V29)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLII]** se muestra en el Esquema 9.

El aminopirazol de fórmula **[XLII]** se puede obtener (por ejemplo, como se describe en los documentos WO200638734, WO200726950, y en Tetrahedron, 2009, 65, 3292) por reacción de una halocetona de fórmula **[XLVI]** con una tiosemicarbazida de fórmula **[XLV]** en un disolvente tal como etanol seguido de tratamiento de la 2,3-dihidro-6H-1,3,4-tiazina intermedia, por ejemplo, con ácido bromhídrico acuoso. La reacción se puede realizar a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Los compuestos del tipo **[XLV]** que se requieren para la reacción están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Can. J. Chem., 1968, 45, 1865; Chem. Ber., 1894, 27, 623) a partir de isotiocianatos e hidrazina.

#### Etapa (V30)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLVII]** se muestra en el Esquema 9.

Los compuestos de fórmula general **[XLVII]** se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos (documentos de Patente EP531901, WO2007129195) usando, por ejemplo, los compuestos de fórmula general **[XIX]** y haciéndolos reaccionar con dimetil acetal de N,N-dimetilformamida y posteriormente con hidroxilamina.

#### Etapa (V31)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLVIII]** se muestra en el Esquema 9.

Los compuestos de fórmula general **[XLVIII]** se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos (documento EP531901) sometiendo, por ejemplo, los isoxazoles de fórmula general **[XLVII]** a escisión del enlace O-N. Esta reacción se puede realizar usando una base como, por ejemplo, hidróxido sódico 1 M en agua.

#### Etapa (V32)

5 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXXV-a]** se muestra en el Esquema 9.

Los compuestos de fórmula general **[XLIX]** se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos (documento EP531901) sometiendo, por ejemplo, la alfa-cianocetona de fórmula general **[XLVIII]** a una reacción de halogenación seguida de una ciclación del halointermedio usando hidrato de hidrazina.

10 La halogenación se realiza usando un agente de halogenación convencional tal como un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo), trihaluro de fósforo (por ejemplo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo), pentahaluro de fósforo (por ejemplo, pentacloruro de fósforo), haluro de tionilo (por ejemplo, cloruro de tionilo), haluro de oxalilo (por ejemplo, cloruro de oxalilo) y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

20 Después de la evaporación del disolvente, el compuesto intermedio se condensa a continuación con hidrato de hidrazina. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como etanol o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

25 Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[XLIX]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V33)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLII]** se muestra en el Esquema 9.

30 Los compuestos de fórmula general **[XLII]** en la que R<sup>5</sup> = alquilo se pueden preparar, por ejemplo, por aminación reductora (por ejemplo, como se describe en los documentos de Patente WO2010127975, WO2006127595) con un aldehído o una cetona adecuados. La reacción se realiza usando un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro sódico en un disolvente tal como metanol o diclorometano. Si fuera necesario, se puede añadir un ácido como, por ejemplo, ácido acético. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

35 Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[XLII]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

#### Etapa (V34)

40 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-v]** se muestra en el Esquema 11.

45 Los compuestos de fórmula **[I-v]** se pueden preparar a partir de **[LII]**, en la que LG representa un grupo saliente, por reacción de aminación o amidación de Buchwald (Esquema 11). La reacción se puede realizar en presencia de una amida o amina primaria, de un catalizador de paladio(II) tal como diacetato de paladio, un ligando tal como Xantphos, una base tal como carbonato potásico o de cesio en un disolvente aprótico tal como dioxano o THF en condiciones térmicas o de microondas (véase, Org. Lett. 2001, 3 (21) 3417).

50 La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 °C - 140 °C y preferentemente a 60 °C - 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas. Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-v]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

Los compuestos de fórmula **[I-v]** también se pueden preparar por sustitución nucleófila, lo que significa por tratamiento directo de los compuestos de fórmula **[LII]**, en la que LG representa un grupo saliente tal como cloro, con una amina de fórmula general HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en condiciones térmicas o de microondas, si fuera apropiado en presencia de un disolvente y si fuera apropiado en presencia de una base.

5 Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. La reacción se puede realizar preferentemente sin disolvente.

10 La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 °C - 160 °C y preferentemente a 140 °C en un horno microondas. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, el compuesto **[I-v]** se retira de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

15 Para los compuestos en los que X1 = N y LG = SMe, puede ser necesario generar una sulfona usando un agente oxidante como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente como, por ejemplo, diclorometano (véase Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1377-1380) para facilitar la sustitución nucleófila.

20 Para los compuestos en los que X1 = CH y LG = Cl, puede ser necesario generar un N-óxido usando un agente oxidante como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente como, por ejemplo, diclorometano (como se describe en el documento de Patente WO 07/143597) para facilitar la sustitución nucleófila. El compuesto de fórmula general **[I-v]** se obtendría a continuación después de la reducción del N-óxido usando un agente reductor como, por ejemplo, PCl<sub>3</sub> (véase Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1996, 44, 103-14).

#### Etapa (V35)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VII-a]** se muestra en el Esquema 2.

25 Los compuestos de fórmula **[VII-a]** se pueden preparar a partir de los hidroxipirazoles de fórmula **[VII]** (en la que Y<sup>1</sup> representa oxígeno) por sulfuración de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documento de Patente US2011/184188 y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19, 462-468) por ejemplo por reacción del hidroxipirazol con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawson). La reacción se realiza habitualmente en un disolvente (por ejemplo, tolueno, benceno) a temperaturas aumentadas (por ejemplo, de 60 °C a la temperatura de reflujo del disolvente).

#### Etapa (V36)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[LIII]** se muestra en el Esquema 12.

35 Los compuestos de fórmula **[LIII]** se pueden preparar por tratamiento del mercaptopirazol de fórmula **[VII]** con una halogenocetona **[XXII]** en condiciones que se usan en la metodología del estado de la técnica (por ejemplo, el documento de Patente EP1206474) usando un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares) y una base (por ejemplo, carbonato potásico y similares), a temperaturas que varían de 20 °C a la temperatura de reflujo y durante un período de tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

40 De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles de fórmula **[VII]** en los compuestos de fórmula **[LV]**.

#### Etapa (V37)

45 Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VI-a]** se muestra en el Esquema 12. Los compuestos de fórmula **[VI-a]** se pueden preparar a partir de los pirazoles de fórmula **[LIII]** (en la que Y<sup>1</sup> representa O, S) por ciclación de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, el documento de Patente EP1206474). La reacción se realiza habitualmente en un disolvente (por ejemplo, tolueno, benceno) a temperaturas aumentadas (por ejemplo, de 60 °C a la temperatura de reflujo del disolvente) en presencia de un reactivo de activación (por ejemplo, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico).

De forma análoga, este procedimiento de síntesis también se puede usar para la síntesis de los compuestos intermedios de fórmula **[VI-a]** a partir de los compuestos de fórmula **[LV]**.

50 En el campo de la veterinaria los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, con una toxicidad favorable en animales de sangre caliente, para controlar protozoos parásitos que aparecen en la cría de animales y la ganadería en animales de ganadería, cría, zoológico, laboratorio, experimentales y domésticos. Son activos frente a todas las fases o a fases específicas del desarrollo de los protozoos.

Son animales de ganadería agrícola, por ejemplo, mamíferos, tales como, ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos y, en particular, reses y cerdos; o aves de corral tales como pavos, patos, gansos y, en particular, pollos y, como puede ser el caso, insectos tales como abejas.

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

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

De acuerdo con otra realización preferente los compuestos de acuerdo con la invención se administran a pájaros.

10 Mediante el control de los protozoos parásitos se pretende reducir o prevenir la enfermedad, los casos de muertes y las reducciones de rendimiento (en el caso de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares), de modo que sea posible un mantenimiento animal más económico y sencillo mediante el uso de los compuestos activos de acuerdo con la invención.

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

20 En el campo veterinario y del mantenimiento animal, la administración de compuestos activos de acuerdo con la invención se realiza de una forma conocida directa o enteralmente, parenteralmente, dérmicamente o nasalmente en forma de preparaciones adecuadas. La administración enteral de los compuestos activos tiene lugar, por ejemplo, oralmente en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, bebidas, gránulos, pociones, bolos, o pienso o agua de bebida medicada. La administración dérmica tiene lugar, por ejemplo, en forma de inmersión, pulverización, baño, lavado, vertido, marcado, y espolvoreo. La administración parenteral tiene lugar, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o por medio de implantes. La administración se puede realizar profiláctica o terapéuticamente.

Se pueden mencionar los siguientes protozoos parásitos a modo de ejemplo y a modo de preferencia - pero sin ninguna limitación:

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

Sarcomastigophora (Rizópodos), tales como Entamoebidae, por ejemplo, *Entamoeba histolytica*, Hartmanellidae, por ejemplo, *Acanthamoeba* sp., *Harmanella* sp.

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

50 Un objeto adicional de la invención se refiere al uso no medicinal de los heterociclipiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención o las mezclas de los mismos para controlar microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas.

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

55 Además, la invención se refiere a un procedimiento para controlar microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas, caracterizado por que los heterociclipiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención se aplican sobre los microorganismos y/o en su hábitat.

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

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

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

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

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

20 Son diluyentes o vehículos gaseosos licuados adecuados los líquidos que son gaseosos a temperatura ambiente y a presión atmosférica, por ejemplo propulsores de aerosol, tales como hidrocarburos halogenados, y también butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono.

Se pueden usar en las formulaciones pegamentos tales como carboximetilcelulosa y polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o látex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo, o bien fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas y fosfolípidos sintéticos. Otros posibles aditivos son aceites minerales y vegetales.

30 Si el diluyente usado es agua, también es posible emplear, por ejemplo, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Básicamente, son disolventes líquidos adecuados: compuestos aromáticos tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados tales como clorobencenos, cloroetilenos o diclorometano, hidrocarburos alifáticos tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de aceites minerales, aceites minerales y vegetales, alcoholes tales como butanol o glicol y sus éteres y ésteres, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y también agua.

35 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender otros componentes adicionales, tales como, por ejemplo, tensioactivos. Tensioactivos adecuados son emulgentes y/o formadores de espuma, dispersantes o agentes humectantes que tienen propiedades iónicas o no iónicas, o las mezclas de estos tensioactivos. Ejemplos de estos son sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (preferentemente alquifenoles o arilfenoles), sales de ésteres sulfosuccínicos, derivados de taurina (preferentemente tauratos de alquilo), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polietoxilados, ésteres grasos de polioles, y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo alquilaril poliglicol éteres, alquilsulfonatos, sulfatos de alquilo, arilsulfonatos, hidrolizados de proteínas, licores de desecho de lignosulfito y metilcelulosa. Se requiere la presencia de un tensioactivo si uno de los compuestos activos y/o uno de los vehículos inertes es insoluble en agua y cuando la aplicación tiene lugar en agua. La proporción de tensioactivos está entre un 5 y 40 por ciento en peso de la composición de acuerdo con la invención.

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

45 Si fuera apropiado, también pueden estar presentes otros componentes adicionales, por ejemplo coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, sustancias tixotrópicas, penetrantes, estabilizantes, agentes secuestradores, y formadores de complejos. En general, los compuestos activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido usado habitualmente para fines de formulación.

55 Las composiciones y las formulaciones de acuerdo con la invención comprenden generalmente entre un 0,05 y un 99 % en peso, un 0,01 y un 98 % en peso, preferentemente entre un 0,1 y un 95 % en peso, de forma

- particularmente preferente entre un 0,5 y un 90 % de compuesto activo, de forma muy particularmente preferente entre un 10 y un 70 % en peso. Los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar como tales o, dependiendo de sus respectivas propiedades físicas y/o químicas, en forma de sus formulaciones o las formas de uso preparadas a partir de las mismas, tales como aerosoles, suspensiones en cápsulas, concentrados de nebulización fría, concentrados de nebulización caliente, gránulos encapsulados, gránulos finos, concentrados fluidos para el tratamiento de semillas, soluciones listas para el uso, polvos para espolvorear, concentrados para emulsión, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, macrogránulos, microgránulos, polvos dispersables en aceite, concentrados fluidos miscibles en aceite, líquidos miscibles en aceite, espumas, pastas, semillas revestidas con pesticidas, concentrados en suspensión, concentrados en suspoemulsión, concentrados solubles, suspensiones, polvos humedecibles, polvos solubles, polvos y gránulos, gránulos o comprimidos solubles en agua, polvos solubles en agua para el tratamiento de semillas, polvos humectables, productos naturales y sustancias sintéticas impregnadas con compuestos activos, y también microencapsulaciones en sustancias poliméricas y en materiales de revestimiento para semillas, y también formulaciones ULV de nebulización en frío y de nebulización caliente.
- 5 Las formulaciones mencionadas se pueden preparar de una forma conocida por sí misma, por ejemplo por mezcla de los compuestos activos con al menos un extensor, disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante, y/o aglutinante o fijador, agente humectante, repelente de agua, si fuera apropiado desecantes y estabilizantes UV y, si fuera apropiado, colorantes y pigmentos, desespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también otros auxiliares de procesamiento habituales.
- 10 Las composiciones de acuerdo con la invención incluyen no solamente formulaciones que ya están listas para su uso y se pueden aplicar con un aparato adecuado a la planta o a la semilla, sino también concentrados comerciales que se tienen que diluir con agua antes de su uso.
- 15 Los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden estar presentes como tales o en sus formulaciones (comerciales) y en las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones en forma de una mezcla con otros compuestos activos (conocidos), tales como insecticidas, atrayentes, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, protectores y/o compuestos semioquímicos.
- 20 El tratamiento de acuerdo con la invención de las plantas y las partes de plantas con los compuestos activos o las composiciones se realiza directamente o por acción en sus alrededores, hábitat o espacio de almacenamiento usando procedimientos habituales de tratamiento, por ejemplo mediante inmersión, pulverización, atomización, irrigación, evaporación, espolvoreo, nebulización, difusión, espumación, pintado, dispersión, riego (empapado), irrigación por goteo y, en el caso de material de propagación, en particular el caso de semillas, además en forma de polvo para el tratamiento de semilla seca, una solución para el tratamiento de semillas, un polvo soluble en agua para el tratamiento en suspensión, por incrustación, por revestimiento de una o más capas de revestimiento, etc.
- 25 Además es posible aplicar los compuestos activos mediante el procedimiento de volumen ultrabajo o inyectar la preparación de compuesto activo o el propio compuesto activo en el suelo.
- 30 Los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de semillas. Una gran parte del daño causado a las plantas de cultivo por los organismos perjudiciales se desencadena por la infección de la semilla durante el almacenamiento o durante la siembra tanto durante como después de la germinación de la planta. Esta fase es particularmente crítica dado que las raíces y los brotes de la planta en crecimiento son particularmente sensibles, e incluso un pequeño daño puede dar como resultado la muerte de la planta. Por lo tanto, existe un gran interés en la protección de la semilla y la planta en germinación usando las composiciones apropiadas.
- 35 El control de hongos fitopatógenos por tratamiento de las semillas de las plantas se conoce desde hace mucho tiempo y es sujeto de continuas mejoras. Sin embargo, el tratamiento de semillas supone una serie de problemas que no siempre se pueden solventar de manera satisfactoria. Por lo tanto, es deseable desarrollar procedimientos para la protección de semillas y de las plantas en germinación que prescindan, o al menos reduzca considerablemente, la aplicación adicional de agentes de protección de cultivos después de la siembra o después de la aparición de las plantas. Además es deseable optimizar la cantidad de compuesto activo empleado de modo que proporcione una protección óptima para la semilla y la planta en germinación del ataque de hongos fitopatógenos, pero sin dañar la propia planta con el compuesto activo empleado. En particular, los procedimientos para tratamiento de semillas deberían tener en cuenta las propiedades fungicidas intrínsecas de las plantas transgénicas para conseguir la protección óptima de la semilla y de la planta en germinación empleando una cantidad mínima de agentes de protección de cultivos.
- 40 El control de hongos fitopatógenos que dañan las plantas después de su aparición se realiza principalmente por tratamiento del suelo y de las partes enterradas de las plantas con agentes de protección de cultivos. Debido a la preocupación con respecto al posible impacto de los agentes de protección de cultivos en el medio ambiente y en la salud de los seres humanos y animales, existen esfuerzos para reducir la cantidad de los compuestos activos aplicados.
- 45
- 50
- 55

Una de las ventajas de la presente invención es que las propiedades sistémicas particulares de los compuestos activos y las composiciones de acuerdo con la invención significan que el tratamiento de la semilla con estos compuestos activos y composiciones no solamente protege la propia semilla, sino también las plantas resultantes después de su aparición, de los hongos fitopatógenos. De ese modo, se puede prescindir del tratamiento inmediato del cultivo en el momento de la siembra o poco después de la misma.

También se considera que es ventajoso que los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar en particular para una semilla transgénica en la que la planta que crece a partir de esta semilla es capaz de expresar una proteína que actúa frente a las plagas. Por tratamiento de tal semilla con los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención, se pueden controlar ciertas plagas incluso con la expresión de, por ejemplo, una proteína insecticida. Sorprendentemente, aquí se puede observar un efecto sinérgico adicional, que aumenta adicionalmente la eficacia de la protección frente al ataque de las plagas. Las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para la protección de las semillas de cualquier variedad de planta que se emplee en agricultura, en invernadero, en bosques o en horticultura y viticultura. En particular, esta toma la forma de semilla de cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale, sorgo/mijo y avena), maíz, algodón, habas de soja, arroz, patatas, girasoles, judías, café, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha forrajera), cacahuete, colza aceitera, amapola, oliva, coco, cacao, caña de azúcar, tabaco, hortalizas (tales como tomate, pepinos, cebollas y lechugas), césped y plantas ornamentales (véase también posteriormente el presente documento). El tratamiento de la semilla de los cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale y avena), maíz y arroz es de particular importancia.

Como también se describe adicionalmente a continuación, el tratamiento de semilla transgénica con los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención es de particular importancia. Este se refiere a la semilla de plantas que contienen al menos un gen heterólogo que permite la expresión de un polipéptido o proteína que tiene propiedades insecticidas. El gen heterólogo de la semilla transgénica puede tener su origen, por ejemplo, en microorganismos de la especie *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. Preferentemente, este gen heterólogo es de *Bacillus* sp., teniendo el producto génico actividad frente al taladro del maíz y/o el gusano de la raíz del maíz. De forma particularmente preferente, el gen heterólogo proviene del *Bacillus thuringiensis*.

En el contexto de la presente invención, la composición de acuerdo con la invención se aplica a la semilla sola o en una formulación adecuada. Preferentemente, la semilla se trata en un estado en el que es lo suficientemente estable para evitar el daño durante el tratamiento. En general, la semilla se puede tratar en cualquier punto temporal entre la cosecha y la siembra. La semilla usada se ha separado habitualmente de la planta y liberado de mazorcas, cáscaras, tallos, capas, pelos o la carne de los frutos. Por lo tanto, es posible usar, por ejemplo, semilla que se ha cosechado, limpiado y secado hasta un contenido de humedad de menos de un 15 % en peso. Como alternativa, también es posible usar semilla que, después del secado, se ha tratado, por ejemplo, con agua y después se ha secado de nuevo.

Cuando se trata la semilla, generalmente se debe tener cuidado de que la cantidad de la composición de acuerdo con la invención aplicada a la semilla y/o la cantidad de aditivos adicionales se seleccione de modo que la germinación de la semilla no se vea afectada adversamente, o que la planta resultante no resulte dañada. Esto se debe tener en cuenta en particular en el caso de compuestos activos que pueden tener efectos fitotóxicos en ciertas cantidades de aplicación.

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

Los compuestos activos que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formulaciones habituales de preparación de semilla, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, lechadas y otras composiciones de revestimiento para semillas, y también formulaciones ULV.

Estas formulaciones se preparan de una forma conocida, por mezcla de los compuestos activos con aditivos habituales tales como, por ejemplo, extensores habituales y también disolventes o diluyentes, colorantes, agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también agua.

Los colorantes que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todos los colorantes que son habituales para tales fines. En este contexto, se pueden usar no solamente pigmentos, que son escasamente solubles en agua, sino también colorantes que son solubles en agua. Ejemplos que se pueden mencionar son los colorantes conocidos con los nombres Rodamina B, Pigmento Rojo C.I. 112 y Disolvente Rojo C.I. 1.

Los agentes humectantes adecuados que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que estimulan la humectación y que se usan convencionalmente para la formulación de compuestos agroquímicos activos. Se da preferencia al uso de alquilnaftalenosulfonatos, tales como diisopropil o diisobutilnaftalenosulfonatos.

- 5 Los dispersantes y/o emulsionantes adecuados que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todos los dispersantes no iónicos, aniónicos y catiónicos usados comercialmente para la formulación de compuestos agroquímicos activos. Se da preferencia al uso de dispersantes no iónicos o aniónicos o a las mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Dispersantes no iónicos adecuados que se pueden mencionar son, en particular, copolímeros en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, alquilfenol poliglicol éteres y triestirilfenol poliglicol éter, y sus derivados fosfatados o sulfatados. Son dispersantes aniónicos adecuados, en particular, lignosulfonatos, sales de ácido poliacrílico y condensados de arilsulfonato/formaldehído.

- 15 Los antiespumantes que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que inhiben la espuma usadas convencionalmente para la formulación de compuestos agroquímicos activos. Se pueden usar preferentemente antiespumantes de silicona y estearato de magnesio.

Los conservantes que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que se pueden emplear para tales fines en composiciones agroquímicas. Se pueden mencionar a modo de ejemplo diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal.

- 20 Los espesantes secundarios que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que se pueden emplear para tales fines en composiciones agroquímicas. Son preferentes los derivados de celulosa, los derivados de ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y sílice finamente dividida.

- 25 Los adhesivos que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todos los aglutinantes habituales que se pueden emplear en los productos de preparación de semilla. Se pueden mencionar como preferentes polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y tilosa.

- 30 Las giberelinas que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son preferentemente las giberelinas A1, A3 (= ácido giberélico), A4 y A7; se usa preferentemente el ácido giberélico. Las giberelinas son conocidas (véase R. Wegler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" [Química de agentes de protección de cultivos y pesticidas], vol. 2, Springer Verlag, 1970, p. 401-412).

- 35 Las formulaciones de desinfección de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento de una amplia variedad de semillas, incluyendo las semillas de plantas transgénicas, bien directamente o después de haberse diluido previamente con agua. En este contexto, también pueden ocurrir efectos sinérgicos adicionales en cooperación con las sustancias formadas por expresión.

- 40 Todas las mezcladoras que se pueden emplear convencionalmente para la operación de preparación de semilla son adecuadas para el tratamiento de la semilla con las formulaciones de desinfección de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención o con las preparaciones preparadas a partir de las mismas por adición de agua. Específicamente, se sigue un procedimiento durante la operación de desinfección de semilla en el que la semilla se coloca en una mezcladora, se añade la cantidad deseada específica de formulaciones de desinfección de semilla, bien como tales o después de haberse diluido previamente con agua, y se mezcla todo hasta que la formulación se distribuye uniformemente sobre la semilla. Si fuera apropiado, esto es seguido de un procedimiento de secado.

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

Se pueden emplear fungicidas en la protección de cultivos para controlar Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes y Deuteromycetes.

- 50 Se pueden emplear bactericidas en la protección de cultivos para controlar Pseudomonadaceae, Rhizobiaceae, Enterobacteriaceae, Corynebacteriaceae y Streptomycetaceae.

Las composiciones fungicidas de acuerdo con la invención se pueden usar para el control curativo o protector de hongos fitopatógenos. Por lo tanto, la invención también se refiere a procedimientos curativos o protectores para controlar hongos fitopatógenos usando los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención, que se aplican a la semilla, la planta o las partes de la planta, el fruto o el suelo en el que crecen las plantas.

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

El hecho de que los compuestos activos son bien tolerados por las plantas en las concentraciones requeridas para controlar las enfermedades de las plantas permite el tratamiento de partes enterradas de las plantas, de cepas y semillas de propagación, y del suelo.

Se pueden tratar todas las plantas y las partes de las plantas de acuerdo con la invención. Aquí se entiende por plantas todas las plantas y poblaciones de plantas tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo que se producen naturalmente). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener mediante cultivo selectivo convencional y procedimientos de optimización o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o las combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas que pueden estar o no estar protegidas por los derechos de propiedad varietal. Se ha de entender que partes de las plantas significa toda las partes y órganos de las plantas por encima y por debajo del suelo, tales como los brotes, hojas, flores y raíces, siendo ejemplos que se pueden mencionar hojas, acículas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de las plantas también incluyen plantas cosechadas y material de propagación vegetativo y generativo, por ejemplo plantones, tubérculos, rizomas, esquejes y semillas.

Los compuestos activos de acuerdo con la invención son adecuados para la protección de plantas y de órganos de plantas, para aumentar los rendimientos de las cosechas, para mejorar la calidad del cultivo cosechado, mientras que son bien tolerados por las plantas, tienen una toxicidad favorable para las especies de sangre caliente y son ecológicos. Se pueden emplear preferentemente como agentes de protección de cosecha. Son activos frente a especies habitualmente sensibles y resistentes y también frente a todas o a algunas fases de desarrollo.

Se pueden mencionar las siguientes plantas como plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención: algodón, lino, vid, hortalizas, tales como *Rosaceae* sp. (por ejemplo pomáceas tales como manzanas y peras, pero también frutos con hueso tales como albaricoques, cerezas, almendras y melocotones, y frutos blandos tales como fresas), *Ribesioideae* sp., *Juglandaceae* sp., *Betulaceae* sp., *Anacardiaceae* sp., *Fagaceae* sp., *Moraceae* sp., *Oleaceae* sp., *Actinidiaceae* sp., *Lauraceae* sp., *Musaceae* sp. (por ejemplo plantas de plátano y plantaciones de plátano), *Rubiaceae* sp. (por ejemplo café), *Theaceae* sp., *Sterculiaceae* sp., *Rutaceae* sp. (por ejemplo limones, naranjas o pomelos), *Solanaceae* sp. (por ejemplo tomates), *Liliaceae* sp., *Asteraceae* sp. (por ejemplo lechuga), *Umbelliferae* sp., *Cruciferae* sp., *Chenopodiaceae* sp., *Cucurbitaceae* sp. (por ejemplo pepino), *Alliaceae* sp. (por ejemplo puerros, cebollas), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo guisantes); plantas de grandes cultivos tales como *Graminae* sp. (por ejemplo maíz, césped, cereales tales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y triticale), *Poaceae* sp. (por ejemplo caña de azúcar), *Asteraceae* sp. (por ejemplo girasol), *Brassicaceae* sp. (por ejemplo repollo, col roja, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, kohlrabi, rábanos pequeños, y también colza oleaginosa, mostaza, rábano picante y berro), *Fabaceae* sp. (por ejemplo judías, cacahuates), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo habas de soja), *Solanaceae* sp. (por ejemplo patatas), *Chenopodiaceae* sp. (por ejemplo remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelga, remolacha); plantas útiles y plantas ornamentales en jardines y bosques; y en cada caso los tipos modificados genéticamente de estas plantas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, es posible tratar todas las plantas y sus partes de acuerdo con la invención. En una realización preferente, se tratan las especies de plantas silvestres y variedades de cultivo de plantas, o las que se obtienen mediante procedimientos de reproducción biológica convencional, tales como cruzamiento o fusión de protoplastos, y también las partes de las mismas. En una realización adicional preferida, se tratan plantas transgénicas y variedades de cultivo de plantas obtenidas mediante ingeniería genética, si fuera apropiado en combinación con procedimientos convencionales (Organismos Modificados Genéticamente), y las partes de las mismas. El término "partes" y las expresiones "partes de plantas" o "partes de las plantas" se han explicado anteriormente. De forma particularmente preferente, se tratan de acuerdo con invención las plantas de las variedades de cultivo de plantas que están en cada caso disponibles en el mercado o en uso. Se entiende que variedades de cultivo de plantas significa plantas que tienen nuevas propiedades ("rasgos") y que se han obtenido mediante reproducción convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Estas pueden ser variedades de cultivo, varietales, bio o genotipos.

El procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención se puede usar en el tratamiento de organismos modificados genéticamente (OMG), por ejemplo plantas o semillas. Las plantas modificadas genéticamente (o plantas transgénicas) son plantas en las que se ha integrado un gen heterólogo de forma estable en el genoma. La expresión "gen heterólogo" significa básicamente un gen que se proporciona o ensambla desde el exterior de la planta y cuando se introduce en el genoma nuclear, cloroplástico o mitocondrial otorga propiedades nuevas o agrónomicamente mejoradas u otras propiedades a la planta transformada mediante la expresión de una proteína o

polipéptido de interés o mediante la regulación negativa o el silenciamiento de otro gen o genes que están presentes en la planta (usando, por ejemplo, tecnología antisentido, tecnología de cosupresión o tecnología de ARNi [ARN de interferencia]). Un gen heterólogo que se localiza en el genoma también se denomina transgén. Un transgén que se define por su ubicación particular en el genoma de la planta se denomina transformación o suceso transgénico.

5 Dependiendo de las especies de plantas o de las variedades de plantas, su localización y condiciones de crecimiento (suelos, clima, período vegetativo, dieta), el tratamiento de acuerdo con la invención también puede resultar en efectos superaditivos ("sinérgicos"). De ese modo, son posibles, por ejemplo, los siguientes efectos que exceden los efectos que se esperan en realidad: reducción de las cantidades de aplicación y/o una ampliación del espectro de actividad y/o un aumento de la actividad de los compuestos activos y las composiciones que se pueden  
10 usar de acuerdo con la invención, mayor crecimiento de la planta, aumento de la tolerancia a altas y bajas temperaturas, aumento de la tolerancia a la sequía o al agua o al contenido de sal del suelo, aumento del rendimiento de floración, facilidad de cosecha, aceleración de la maduración, mayor rendimiento de la cosecha, frutos más grandes, mayor altura de la planta, color de las hojas más verde, floración temprana, mayor calidad y/o un mayor valor nutricional de los productos cosechados, mayor concentración de azúcar en los frutos, y mejor  
15 estabilidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados.

Con ciertas cantidades de aplicación, los compuestos activos de acuerdo con la invención también pueden tener un efecto de fortalecimiento en las plantas. Por lo tanto, son adecuados para movilizar el sistema de defensa de la planta frente al ataque de hongos fitopatógenos no deseados y/o microorganismos y/o virus. Si fuera apropiado, esta puede ser una de las razones para el aumento de la actividad de las combinaciones de acuerdo con la invención,  
20 por ejemplo frente a hongos. Se entiende que sustancias de fortalecimiento de la planta (inducción de resistencia) significa, en el presente contexto, también las sustancias y las combinaciones de sustancias que son capaces de estimular el sistema de defensa de las plantas de modo que, cuando se inoculan posteriormente con hongos fitopatógenos no deseados, las plantas tratadas despliegan un grado considerable de resistencia a estos hongos fitopatógenos no deseados. Por lo tanto, las sustancias de acuerdo con la invención se pueden emplear para la  
25 protección de plantas frente al ataque de los patógenos mencionados anteriormente dentro de un cierto período de tiempo después del tratamiento. El período dentro del que se consigue la protección generalmente se extiende aproximadamente de 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los compuestos activos.

Las plantas y variedades de plantas que se tratan preferentemente de acuerdo con la invención incluyen todas las plantas que tienen un material genético que imparte rasgos particularmente útiles y ventajosos a estas plantas (tanto si se obtienen por reproducción y/o medios biotecnológicos).

Las plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar preferentemente de acuerdo con la invención son resistentes frente a uno o más factores de estrés biótico, es decir, dichas plantas tienen una mejor defensa frente a plagas animales y microbianas, tales como frente a nematodos, insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias,  
35 virus y/o viroides.

Las plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son las plantas que son resistentes a uno o más factores de estrés abiótico. Las condiciones de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequía, exposición a temperaturas frías, exposición al calor, estrés osmótico, anegado, aumento de la sanidad del suelo, aumento de la exposición a minerales, exposición al ozono, exposición a luz fuerte, disponibilidad limitada de nutrientes de nitrógeno, disponibilidad limitada de nutrientes de fósforo o evitación de la sombra.

Las plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son las plantas caracterizadas por un aumento de las características de rendimiento. El aumento de rendimiento en dichas plantas puede ser el resultado de, por ejemplo, una mejora de la fisiología, crecimiento y desarrollo de la planta, tal como eficacia del uso de agua, eficacia de retención de agua, mejora del uso de nitrógeno, mejora de la asimilación de carbono, mejora de la fotosíntesis, aumento de la eficacia de germinación y aceleración de la maduración. Además,  
45 el rendimiento se puede ver afectado por el aumento de la arquitectura de la planta (en condiciones de estrés y no estrés), incluyendo floración temprana, control de la floración para la producción de semillas híbridas, vigor de la semilla, tamaño de la planta, número y distancia de internodos, crecimiento de la raíz, tamaño de la semilla, tamaño del fruto, tamaño de la vaina, número de vainas o espigas, número de semillas por vaina o espigas, masa de la semilla, aumento del relleno de la semilla, reducción de la dispersión de la semilla, reducción de la dehiscencia de la vaina y resistencia al hospedaje. Rasgos de rendimiento adicionales incluyen composición de la semilla, tales como contenido de hidratos de carbono, contenido de proteínas, contenido y composición del aceite, valor nutricional, reducción de compuestos antinutricionales, mejora de la procesabilidad y mejor estabilidad de almacenamiento.

Las plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan las características de heterosis, o efecto híbrido, que resulta generalmente en un mayor rendimiento, vigor, salud y resistencia hacia factores de estrés biótico y abiótico. Tales plantas se consiguen habitualmente por cruzamiento de una línea parental endogámica con esterilidad masculina (progenitor femenino) con otra línea parental endogámica con fertilidad masculina (progenitor masculino). La semilla híbrida se cosecha habitualmente a partir de plantas con esterilidad masculina y se vende a los productores. En ocasiones, las plantas con esterilidad masculina se pueden producir (por ejemplo, en el maíz) por despendonación (es decir, la retirada mecánica de los órganos reproductores  
60

masculinos o flores masculinas) pero, más habitualmente, la esterilidad masculina es el resultado de determinantes genéticos en el genoma de la planta. En ese caso, y especialmente cuando la semilla es el producto deseado que se va a cosechar de las plantas híbridas, es habitualmente útil asegurarse de que la fertilidad masculina en las plantas híbridas, que contienen los determinantes genéticos responsables para la esterilidad masculina, se restaura completamente. Esto se puede realizar asegurando que los progenitores masculinos tienen genes restauradores de la fertilidad apropiados que son capaces de restaurar la fertilidad masculina en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables para la esterilidad masculina. Los determinantes genéticos para la esterilidad masculina se pueden localizar en el citoplasma. Ejemplos de esterilidad masculina citoplasmática (CMS) se describen, por ejemplo, para las especies de Brassica. Sin embargo, los determinantes genéticos para la esterilidad femenina también se pueden localizar en el genoma nuclear. Las plantas con esterilidad masculina también se pueden obtener mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética. Un medio particularmente útil para la obtención de plantas con esterilidad femenina se describe en el documento de Patente WO 89/10396 en el que, por ejemplo, se expresa selectivamente una ribonucleasa tal como una barnasa en las células del tapete de los estambres. A continuación se puede restaurar la fertilidad mediante la expresión en las células del tapete de un inhibidor de ribonucleasa tal como barstar.

Las plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tolerantes a los herbicidas, es decir, plantas hechas tolerantes a uno o más herbicidas determinados. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o bien mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte tal tolerancia a los herbicidas.

Las plantas tolerantes a herbicidas son por ejemplo plantas tolerantes al glifosato, es decir, plantas hechas tolerantes al herbicida glifosato o a las sales del mismo. Por ejemplo, las plantas tolerantes al glifosato se pueden obtener por transformación de la planta con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Ejemplos de tales genes EPSPS son el gen AroA (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, los genes que codifican una EPSPS de petunia, un EPSPS de tomate, o una EPSPS de Eleusina. También puede ser una EPSPS mutada. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener por expresión de un gen que codifica una enzima glifosato oxidoreductasa. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener por expresión de un gen que codifica una enzima glifosato acetiltransferasa. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener por selección de plantas que contienen mutaciones de origen natural de los genes mencionados anteriormente.

Otras plantas resistentes a herbicidas son, por ejemplo, plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintasa, tales como bialafos, fosfinotricina o glufosinato. Tales plantas se pueden obtener por expresión de una enzima de detoxificación del herbicida o de una enzima glutamina sintasa mutante que es resistente a la inhibición. Tal enzima de detoxificación eficaz es, por ejemplo, una enzima que codifica una fosfinotricina acetiltransferasa (tal como la proteína bar o pat de las especies de *Streptomyces*, por ejemplo). Se han descrito las plantas que expresan una fosfinotricina acetiltransferasa exógena.

Otras plantas tolerantes a herbicidas son también las plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvatodioxigenasa (HPPD). Las hidroxifenilpiruvatodioxigenasas son enzimas que catalizan la reacción en la que se transforma para-hidroxifenilpiruvato (HPP) en homogentisato. Las plantas tolerantes a los inhibidores de la HPPD se pueden transformar con un gen que codifica una enzima HPPD resistente de origen natural, o un gen que codifica una enzima HPPD mutada. La tolerancia a los inhibidores de la HPPD se puede obtener por transformación de las plantas con genes que codifican ciertas enzimas que permiten la formación de homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima HPPD nativa por el inhibidor de la HPPD. La tolerancia de las plantas a los inhibidores de la HPPD también se puede mejorar por transformación de las plantas con un gen que codifica una enzima prefenato deshidrogenasa además de un gen que codifica una enzima tolerante a la HPPD.

Otras plantas tolerantes a herbicidas son las plantas que se han hecho tolerantes a los inhibidores de la acetolactato sintasa (ALS). Inhibidores de la ALS conocidos incluyen, por ejemplo, herbicidas de sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidinas, oxi(tio)benzoatos de pirimidinilo, y/o sulfonilaminocarboniltriazolinona. Se conocen diferentes mutaciones en la enzima ALS (también conocida como acetohidroxi ácido sintasa, AHAS) para conferir tolerancia a diferentes herbicidas y grupos de herbicidas. La producción de plantas tolerantes a la sulfonilurea y plantas tolerantes a la imidazolinona se ha descrito en el documento de publicación internacional de Patente WO 1996/033270. También se han descrito otras plantas tolerantes a la sulfonilurea y a la imidazolinona, por ejemplo, en el documento WO 2007/024782.

Se pueden obtener otras plantas tolerantes a la imidazolinona y/o a la sulfonilurea mediante mutagénesis inducida, mediante selección en cultivos celulares en presencia del herbicida o mediante reproducción por mutación.

Las plantas o partes de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas hechas resistentes al ataque de ciertos insectos objetivo. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte resistencia a tales insectos.

En el presente contexto, la expresión "planta transgénica resistente a insectos" incluye cualquier planta que contenga al menos un transgén que comprenda una secuencia de codificación que codifique:

- 1) una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas cristalinas insecticidas que se enumeran en línea en:  
[http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil\\_Crickmore/Bt/](http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/), o partes insecticidas de las mismas, por ejemplo, proteínas de las clases de proteína Cry Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb o partes insecticidas de la misma; o
- 2) una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma que es insecticida en presencia de una segunda proteína cristalina distinta de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma, tal como la toxina binaria compuesta por las proteínas cristalinas Cy34 y Cy35; o
- 3) una proteína insecticida híbrida que comprende partes de dos proteínas cristalinas insecticidas diferentes de *Bacillus thuringiensis*, tal como un híbrido de las proteínas del apartado 1) anterior o un híbrido de las proteínas del apartado 2) anterior, por ejemplo la proteína Cry1A.105 producida por el suceso MON98034 en maíz (documento de Patente WO 2007/027777); o
- 4) una proteína de cualquiera de los apartados 1) a 3) anteriores en la que algunos aminoácidos, particularmente de 1 a 10, se han remplazado por otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida en una especie de insecto objetivo, y/o para ampliar la variedad de las especies de insecto objetivo afectadas, y/o debido a cambios inducidos en el ADN codificante durante la clonación o transformación, tal como la proteína Cry3Bb1 en los sucesos MON863 o MON88017 en maíz, o la proteína Cry3A en el suceso MIR 604 en maíz;
- 5) una proteína insecticida secretada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas insecticidas vegetativas (VIP) que se enumeran en:  
[http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil\\_Crickmore/Bt/vip.html](http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html), por ejemplo las proteínas de las clases de proteínas VIP3Aa; o
- 6) una proteína secretada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que es insecticida en presencia de una segunda proteína secretada por *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, tal como la toxina binaria compuesta por las proteínas VIP1A y VIP2A;
- 7) una proteína insecticida híbrida que comprende partes de diferentes proteínas secretadas por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, tal como un híbrido de las proteínas del apartado 1) anterior o un híbrido de las proteínas del apartado 2) anterior; o
- 8) una proteína de cualquiera de los apartados 1) a 3) anteriores en la que algunos aminoácidos, particularmente de 1 a 10, se han remplazado por otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida en una especie de insecto objetivo, y/o para ampliar la variedad de las especies de insecto objetivo afectadas, y/o debido a cambios inducidos en el ADN codificante durante la clonación o transformación (mientras aún codifica la proteína insecticida), tal como la proteína VIP3Aa en el suceso COT 102 en algodón.

Por supuesto, las plantas transgénicas resistentes a los insectos, como se usan en el presente documento, también incluyen cualquier planta que comprenda la combinación de genes que codifican las proteínas de cualquiera de las clases 1 a 8 anteriores. En una realización, una planta resistente a los insectos contienen más de un transgén que codifica una proteína de una cualquiera de las clases 1 a 8 anteriores, para ampliar la variedad de las especies de insecto objetivo afectadas o para retrasar el desarrollo de resistencia a los insectos en las plantas, usando diferentes proteínas insecticidas para las mismas especies de insecto objetivo pero teniendo un modo diferente de acción, tal como la unión a diferentes sitios de unión del receptor en el insecto.

Las plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son las tolerantes a factores de estrés abiótico. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte tal resistencia al estrés. Plantas tolerantes al estrés particularmente útiles incluyen las siguientes:

- a. plantas que contienen un transgén capaz de reducir la expresión y/o la actividad del gen poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en las células de la planta o las plantas;
- b. plantas que contienen un transgén de aumento de la tolerancia al estrés capaz de reducir la expresión y/o la actividad de los genes que codifican PARG de las plantas o las células de las plantas;
- c. plantas que contienen un transgén de aumento de la tolerancia al estrés que codifica una enzima funcional de la planta de la ruta de la biosíntesis de recuperación de la nicotinamida adenina dinucleótido, que incluye nicotinamidasas, nicotinato fosforribosiltransferasa, ácido nicotínico mononucleótido adeniltransferasa, nicotinamida adenina dinucleótido sintetasa o nicotinamida fosforribosiltransferasa.

Las plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención muestran una alteración en la cantidad, calidad y/o estabilidad de almacenamiento del producto cosechado y/o una alteración en las propiedades de ingredientes específicos del producto cosechado tales como, por ejemplo:

5 1) plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que está modificado con respecto a sus rasgos quimicofísicos, en particular el contenido de amilosa o la relación amilosa/amilopectina, el grado de ramificación, la longitud media de cadena, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la resistencia al gel, el tamaño de grano y/o morfología del grano del almidón en comparación con el almidón sintetizado en las células de plantas o las plantas naturales, de modo que este almidón modificado es más  
10 adecuado para ciertas aplicaciones.

2) plantas transgénicas que sintetizan polímeros de hidratos de carbono que no son almidón o que sintetizan polímeros de hidratos de carbono que no son almidón con propiedades modificadas en comparación con las plantas naturales sin la modificación genética. Los ejemplos incluyen plantas que producen polifruktosa, especialmente del tipo inulina y levana, plantas que producen alfa-1,4-glucanos, plantas que producen alfa-1,4-glucanos alfa-1,6-ramificados, y plantas que producen alternano.  
15

3) plantas transgénicas que producen hialuronano.

Las plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas, tales como plantas de algodón, con una modificación en las características de las fibras. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte tal modificación de las características de las fibras e incluyen:  
20

a) plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma modificada de los genes celulosa sintasa;

b) plantas, tales como plantas de algodón que contienen una forma modificada de los ácidos nucleicos homólogos rsw2 o rsw3;

25 c) plantas, tales como plantas de algodón, con un aumento de la expresión de la sacarosa fosfato sintasa;

d) plantas, tales como plantas de algodón, con aumento de expresión de la sacarosa sintasa;

e) plantas, tales como plantas de algodón, en las que está modificada la coordinación de la apertura plasmodesmatal en la base de la célula de fibra, por ejemplo a través de regulación por disminución de la  $\beta$ -1,3-glucanasa selectiva de fibra;

30 f) plantas, tales como plantas de algodón, que tienen fibras con reactividad modificada, por ejemplo a través de la expresión del gen N-acetilglucosaminatransferasa que incluye los genes nodC y quitina sintasa.

Las plantas o variedades cultivadas de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas, tales como colza oleaginosa o plantas relacionadas con Brassica, con una modificación de las características del perfil de aceite. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte tal modificación de las características del aceite e incluyen:  
35

a) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un elevado contenido en ácido oleico;

40 b) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un bajo contenido en ácido linolénico;

c) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un bajo nivel de ácidos grasos saturados.

Las plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que comprenden uno o más genes que codifican una o más toxinas y son las plantas transgénicas disponibles con los siguientes nombres comerciales: YIELD GARD® (por ejemplo maíz, algodón, habas de soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), BiteGard® (por ejemplo maíz), BT-Xtra® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón), Nucotn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Ejemplos de plantas tolerantes a los herbicidas que se pueden mencionar son variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que están disponibles con los siguientes nombres comerciales:  
45 Roundup Ready® (tolerancia al glifosato, por ejemplo maíz, algodón, habas de soja), Liberty Link® (tolerancia a la fosfinotricina, por ejemplo con la oleaginosa), IMI® (tolerancia a la imidazolinona) y SCS® (tolerancia a la sulfonilurea, por ejemplo maíz). Plantas resistentes a herbicidas (plantas cultivadas selectivamente de manera convencional para la tolerancia a herbicidas) que se pueden mencionar incluyen las variedades comercializadas con  
50

el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz).

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

Además, en la protección de materiales, los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención se pueden emplear para la protección de materiales industriales frente al ataque y la destrucción de microorganismos no deseados, tales como, por ejemplo, hongos e insectos.

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

En el presente contexto, se entiende que materiales industriales significa materiales inertes que se han preparado para el uso en la industria. Por ejemplo, materiales industriales que se pretende que queden protegidos por los compuestos activos de acuerdo con la invención del cambio o la destrucción microbiana pueden ser adhesivos, encolados, papel, papel pintado, y cartón, textiles, alfombras, cuero, madera, pinturas y artículos de plástico, lubricantes de refrigeración y otros materiales que se pueden infectar con, o destruirse por acción de, microorganismos. También se pueden mencionar dentro del alcance de los materiales que se van a proteger las partes de las plantas y edificios de producción, por ejemplo, circuitos de refrigeración de agua, sistemas de refrigeración y calentamiento y unidades de ventilación y aire acondicionado, que pueden resultar perjudicados por la proliferación de microorganismos. Materiales industriales que se pueden mencionar dentro del alcance de la presente invención son preferentemente adhesivos, encolados, papel y cartón, cuero, madera, pinturas, lubricantes de refrigeración y líquidos de transferencia de calor, de forma particularmente preferente madera. Los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención pueden prevenir los efectos desventajosos, tales como podredumbre, descomposición, cambio de color, decoloración, o formación de moho. Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para la protección de objetos que están en contacto con agua salada o agua salobre de la incrustación, en particular cascos, tamices, redes, edificios, amarraderos y sistemas de señalización.

El procedimiento de acuerdo con la invención para controlar hongos no deseados también se puede emplear para la protección de mercancías de almacenamiento. Aquí, se entiende que mercancías de almacenamiento significa sustancias naturales de origen vegetal o animal o productos procesados de los mismos de origen natural, para los que se desea protección a largo plazo. Se pueden proteger mercancías de almacenamiento de origen vegetal, tales como, por ejemplo, plantas o partes de plantas, tales como tallos, hojas, tubérculos, semillas, frutos, granos, cosechados recientemente o después de procesamiento mediante (pre)secado, humedecimiento, desmenuzado, molido, prensado o tostación. Las mercancías de almacenamiento también incluyen madera, tanto sin procesar, tal como madera de construcción, polos y barreras de electricidad, como en forma de productos acabados, tales como muebles. Mercancías de almacenamiento de origen animal son, por ejemplo, pieles, cuero, pelajes y pelos. Los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden prevenir los efectos desventajosos, tales como podredumbre, descomposición, cambio de color, decoloración, o formación de moho.

Se pueden mencionar a modo de ejemplo algunos agentes patógenos de enfermedades fúngicas que se pueden tratar de acuerdo con la invención, pero no a modo de limitación:

enfermedades causadas por agentes patógenos del óidio, tales como, por ejemplo, especies de *Blumeria*, tales como, por ejemplo, *Blumeria graminis*; especies de *Podosphaera*, tales como, por ejemplo, *Podosphaera leucotricha*; especies de *Sphaerotheca*, tales como, por ejemplo, *Sphaerotheca fuliginea*; especies de *Uncinula*, tales como, por ejemplo, *Uncinula necator*;

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

enfermedades causadas por patógenos del grupo de los Oomycetes, tales como, por ejemplo, especies de *Albugo*, tales como, por ejemplo, *Albugo candida*; especies de *Bremia*, tales como, por ejemplo, *Bremia lactucae*; especies de *Peronospora*, tales como, por ejemplo, *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; especies de *Phytophthora*, tales como, por ejemplo, *Phytophthora infestans*; especies de *Plasmopara*, tales como, por ejemplo, *Plasmopara viticola*; especies de *Pseudoperonospora*, tales como, por ejemplo, *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*; especies de *Pythium*, tales como, por ejemplo, *Pythium ultimum*;

enfermedades de manchas en las hojas y enfermedades de marchitamiento de las hojas causadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, tales como, por ejemplo, *Alternaria solani*; especies de *Cercospora*, tales como, por ejemplo, *Cercospora beticola*; especies de *Cladosporium*, tales como, por ejemplo, *Cladosporium cucumerinum*;

especies de *Cochliobolus*, tales como, por ejemplo, *Cochliobolus sativus* (forma de conidios: Drechslera, sinónimo: Helminthosporium) o *Cochliobolus miyabeanus*; especies de *Colletotrichum*, tales como, por ejemplo, *Colletotrichum lindemuthianum*; especies de *Cicloconium*, tales como, por ejemplo, *Cicloconium oleaginum*; especies de *Diaporthe*, tales como, por ejemplo, *Diaporthe citri*; especies de *Elsinoe*, tales como, por ejemplo, *Elsinoe fawcettii*; especies de *Gloeosporium*, tales como, por ejemplo, *Gloeosporium laeticolor*; especies de *Glomerella*, tales como, por ejemplo, *Glomerella cingulata*; especies de *Guignardia*, tales como, por ejemplo, *Guignardia bidwelli*; especies de *Leptosphaeria*, tales como, por ejemplo, *Leptosphaeria maculans* o *Leptosphaeria nodorum*; especies de *Magnaporthe*, tales como, por ejemplo, *Magnaporthe grisea*; especies de *Mycosphaerella*, tales como, por ejemplo, *Mycosphaerella graminicola*, *Mycosphaerella arachidicola* o *Mycosphaerella fijiensis*; especies de *Phaeosphaeria*, tales como, por ejemplo, *Phaeosphaeria nodorum*; especies de *Pirenophora*, tales como, por ejemplo, *Pirenophora teres* o *Pirenophora tritici repentis*; especies de *Ramularia*, tales como, por ejemplo, *Ramularia collocygni* o *Ramularia areola*; especies de *Rhynchosporium*, tales como, por ejemplo, *Rhynchosporium secalis*; especies de *Septoria*, tales como, por ejemplo, *Septoria apii* o *Septoria lycopersici*; especies de *Typhula*, tales como, por ejemplo, *Typhula incarnata*; especies de *Venturia*, tales como, por ejemplo, *Venturia inaequalis*;

enfermedades de raíces y tallos causadas, por ejemplo, por especies de *Corticium*, tales como, por ejemplo, *Corticium graminarum*; especies de *Fusarium*, tales como, por ejemplo, *Fusarium oxysporum*; especies de *Gaeumannomyces*, tales como, por ejemplo, *Gaeumannomyces graminis*; especies de *Plasmodiophora*, tales como, por ejemplo, *Plasmodiophora brassicae*; especies de *Rhizoctonia*, tales como, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; especies de *Sarocladium*, tales como, por ejemplo, *Sarocladium oryzae*; especies de *Sclerotium*, tales como, por ejemplo, *Sclerotium oryzae*; especies de *Tapesia*, tales como, por ejemplo, *Tapesia acuformis*; especies de *Thielaviopsis*, tales como, por ejemplo, *Thielaviopsis basicola*;

enfermedades de espigas y panículas (incluyendo mazorcas de maíz) causadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, tales como, por ejemplo, *Alternaria* spp.; especies de *Aspergillus*, tales como, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; especies de *Cladosporium*, tales como, por ejemplo, *Cladosporium cladosporioides*; especies de *Claviceps*, tales como, por ejemplo, *Claviceps purpurea*; especies de *Fusarium*, tales como, por ejemplo, *Fusarium culmorum*; especies de *Gibberella*, tales como, por ejemplo, *Gibberella zeae*; especies de *Monographella*, tales como, por ejemplo, *Monographella nivalis*;

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

podredumbre del fruto causada, por ejemplo, por especies de *Aspergillus*, tales como, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; especies de *Botrytis*, tales como, por ejemplo, *Botrytis cinerea*; especies de *Penicillium*, tales como, por ejemplo, *Penicillium expansum* y *Penicillium purpurogenum*; especies de *Sclerotinia*, tales como, por ejemplo, *Sclerotinia sclerotiorum*;

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

enfermedades de semillas por podredumbre y marchitamiento que proceden del suelo, y también enfermedades de plantones, causadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, tales como, por ejemplo, *Alternaria brassicicola*; especies de *Aphanomyces*, tales como, por ejemplo, *Aphanomyces euteiches*; especies de *Ascochyta*, tales como, por ejemplo, *Ascochyta lentis*; especies de *Aspergillus*, tales como, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; especies de *Cladosporium*, tales como, por ejemplo, *Cladosporium herbarum*; especies de *Cochliobolus*, tales como, por ejemplo, *Cochliobolus sativus* (forma de conidios: Drechslera, Bipolaris, sinónimo: Helminthosporium); especies de *Colletotrichum*, tales como, por ejemplo, *Colletotrichum coccodes*; especies de *Fusarium*, tales como, por ejemplo, *Fusarium culmorum*; especies de *Gibberella*, tales como, por ejemplo, *Gibberella zeae*; especies de *Macrophomina*, tales como, por ejemplo, *Macrophomina phaseolina*; especies de *Microdochium*, tales como, por ejemplo, *Microdochium nivale*; especies de *Monographella*, tales como, por ejemplo, *Monographella nivalis*; especies de *Penicillium*, tales como, por ejemplo, *Penicillium expansum*; especies de *Phoma*, tales como, por ejemplo, *Phoma lingam*; especies de *Phomopsis*, tales como, por ejemplo, *Phomopsis sojae*; especies de *Phytophthora*, tales como, por ejemplo, *Phytophthora cactorum*; especies de *Pirenophora*, tales como, por ejemplo, *Pirenophora graminia*; especies de *Piricularia*, tales como, por ejemplo, *Piricularia oryzae*; especies de *Pythium*, tales como, por ejemplo, *Pythium ultimum*; especies de *Rhizoctonia*, tales como, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; especies de *Rhizopus*, tales como, por ejemplo, *Rhizopus oryzae*; especies de *Sclerotium*, tales como, por ejemplo, *Sclerotium rolfsii*; especies de *Septoria*, tales como, por ejemplo, *Septoria nodorum*; especies de *Typhula*, tales como, por ejemplo, *Typhula incarnata*;

especies de *Verticillium*, tales como, por ejemplo, *Verticillium dahliae*;

enfermedades cancerígenas, agallas y escobas de bruja causadas, por ejemplo, por especies de *Nectria*, tales como, por ejemplo, *Nectria galligena*;

Enfermedades de marchitamiento causadas, por ejemplo, por especies de *Monilinia*, tales como, por ejemplo, *Monilinia laxa*;

deformaciones de hojas, flores y frutos causadas, por ejemplo, por especies de *Exobasidium*, tales como, por ejemplo, *Exobasidium vexans*; especies de *Taphrina*, tales como, por ejemplo, *Taphrina deformans*;

5 enfermedades degenerativas de plantas leñosas causadas, por ejemplo, por especies de Esca, tales como, por ejemplo, *Phaeoconiella chlamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* o *Fomitiporia mediterranea*; especies de *Ganoderma*, tales como, por ejemplo, *Ganoderma boninense*;

enfermedades de flores y semillas causadas, por ejemplo, por especies de *Botrytis*, tales como, por ejemplo, *Botrytis cinerea*;

10 enfermedades de tubérculos de plantas causadas, por ejemplo, por especies de *Rhizoctonia*, tales como, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; especies de *Helminthosporium*, tales como, por ejemplo, *Helminthosporium solani*;

enfermedades causadas por agentes patógenos bacterianos, tales como, por ejemplo, especies de *Xanthomonas*, tales como, por ejemplo, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*; especies de *Pseudomonas*, tales como, por ejemplo, *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*; especies de *Erwinia*, tales como, por ejemplo,

15 *Erwinia amilovora*.

Se da preferencia al control de las siguientes enfermedades de las habas de soja:

Enfermedades fúngicas de hojas, tallos, vainas y semillas causadas, por ejemplo, por mancha foliar por *Alternaria* (*Alternaria spec. atrans tenuissima*), antracnosis (*Colletotrichum gloeosporoides dematium* var. *truncatum*), mancha parda (*Septoria glycines*), mancha y marchitamiento foliares por *Cercospora* (*Cercospora kikuchii*), marchitamiento foliar por *Choanephora* (*Choanephora infundibulifera trispora* (sin.)), mancha foliar por *Dactuliophora* (*Dactuliophora glycines*), mildiu (*Peronospora manshurica*), marchitamiento por *Drechslera* (*Drechslera glycini*), mancha foliar por *Frogeye* (*Cercospora sojina*), mancha foliar por *Leptosphaerulina* (*Leptosphaerulina trifolii*), mancha foliar por *Phyllosticta* (*Phyllosticta sojaecola*), marchitamiento de vainas y tallos (*Phomopsis sojiae*), oídio (*Microsphaera diffusa*), mancha foliar por *Pyrenochaeta* (*Pyrenochaeta glycines*), marchitamiento aéreo, del follaje y de tejidos por *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), roya (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomia*), roña (*Sphaceloma glycines*), marchitamiento foliar por *Stemphylium* (*Stemphylium botryosum*), mancha concéntrica (*Corynespora cassicola*).

Enfermedades fúngicas de las raíces y la base del tallo causadas por, por ejemplo, podredumbre negra de la raíz (*Calonectria crotalariae*), podredumbre carbonosa (*Macrophomina phaseolina*), marchitamiento o marchitez, podredumbre de la raíz y podredumbre de vainas y del cuello por *Fusarium* (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium orthoceras*, *Fusarium semitectum*, *Fusarium equiseti*), podredumbre de la raíz por *Mycoleptodiscus* (*Mycoleptodiscus terrestris*), *Neocosmopora* (*Neocosmopora vasinfecta*), podredumbre de vainas y del tallo (*Diaporthe phaseolorum*), cancro del tallo (*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*), podredumbre por *Phytophthora* (*Phytophthora megasperma*), podredumbre parda del tallo (*Phialophora gregata*), podredumbre por *Pythium* (*Pythium aphanidermatum*, *Pythium irregulare*, *Pythium debaryanum*, *Pythium myriotylum*, *Pythium ultimum*), podredumbre de la raíz, descomposición del tallo y caída de plántulas por *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), descomposición de tallo por *Sclerotinia* (*Sclerotinia sclerotiorum*), marchitamiento del sur por *Sclerotinia* (*Sclerotinia rolfsii*), podredumbre de la raíz por *Thielaviopsis* (*Thielaviopsis basicola*).

Microorganismos capaces de degradar o cambiar los materiales industriales que se pueden mencionar son, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y organismos de limos. Los compuestos activos de acuerdo con la invención actúan preferentemente frente a hongos, en particular mohos, hongos decolorantes de la madera y destructores de la madera (*Basidiomycetes*), y frente a organismos de limos y algas. Se pueden mencionar como ejemplos los microorganismos de los siguientes géneros: *Alternaria*, tal como *Alternaria tenuis*; *Aspergillus*, tal como *Aspergillus niger*; *Chaetomium*, tal como *Chaetomium globosum*; *Coniophora*, tal como *Coniophora puetana*; *Lentinus*, tal como *Lentinus tigrinus*; *Penicillium*, tal como *Penicillium glaucum*; *Polyporus*, tal como *Polyporus versicolor*; *Aureobasidium*, tal como *Aureobasidium pullulans*; *Sclerophoma*, tal como *Sclerophoma pityophila*; *Trichoderma*, tal como *Trichoderma viride*; *Escherichia*, tal como *Escherichia coli*; *Pseudomonas*, tal como *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus*, tal como *Staphylococcus aureus*.

Además, los compuestos activos de acuerdo con la invención también tienen muy buena actividad antimicótica. Tienen un espectro de actividad antimicótica muy amplio, en particular frente a dermatofitos y levaduras, mohos y hongos difásicos (por ejemplo, frente a especies de *Candida*, tales como *Candida albicans*, *Candida glabrata*), y *Epidermophyton floccosum*, especies de *Aspergillus*, tales como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, especies de *Trichophyton*, tales como *Trichophyton mentagrophytes*, especies de *Microsporon* tales como *Microsporon canis* y *audouinii*. La lista de estos hongos no significa un límite del espectro micótico cubierto, sino que es únicamente con fines de ilustración.

Por lo tanto, los compuestos activos de acuerdo con la invención se pueden usar tanto en aplicaciones médicas como no médicas.

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

- 5 • cuando se tratan partes de plantas, por ejemplo hojas: de 0,1 a 10.000 g/ha, preferentemente de 10 a 1000 g/ha, de forma particularmente preferente de 50 a 300 g/ha (cuando la aplicación se realiza por riego o goteo, es posible incluso reducir la cantidad de aplicación, especialmente cuando se usan sustratos inertes tales como lana de roca o perlita);
- 10 • cuando se tratan semillas: de 2 a 200 g por 100 kg de semilla, preferentemente de 3 a 150 g por 100 kg de semilla, de forma particularmente preferente de 2,5 a 25 g por 100 kg de semilla, de forma muy particularmente preferente de 2,5 a 12,5 g por 100 kg de semilla;
- cuando se trata el suelo: de 0,1 a 10 000 g/ha, preferentemente de 1 a 5000 g/ha.

Las dosis que se indican en el presente documento se dan como ejemplos ilustrativos del procedimiento de acuerdo con la invención. Un experto en la materia conocerá la forma de adaptar las dosis de aplicación, particularmente de acuerdo con la naturaleza de la planta o el cultivo que se va a tratar.

15 La combinación de acuerdo con la invención se puede usar para proteger plantas dentro de un cierto período de tiempo después del tratamiento frente a plagas y/o hongos fitopatógenos y/o microorganismos. El período de tiempo en el que se consigue la protección abarca por lo general de 1 a 28 días, preferentemente de 1 a 14 días, más preferentemente de 1 a 10 días, incluso más preferentemente de 1 a 7 días después del tratamiento de las plantas con las combinaciones o hasta 200 días después del tratamiento del material de propagación de plantas.

20 Además, las combinaciones y las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar para reducir los contenidos de micotoxinas en las plantas y el material de plantas cosechado y por lo tanto en los alimentos y materiales de alimentación animal hechos a partir de los mismos. Especialmente, pero no exclusivamente, se pueden especificar las siguientes micotoxinas: Desoxinivalenol (DON), Nivalenol, 15-Ac-DON, 3-Ac-DON, Toxinas T2 y HT2, Fumonisin, Zearalenona Moniliformina, Fusarina, Diacetoxiescirpenol (DAS), Beauvericina, Enniatina, 25 Fusaroproliferina, Fusarenol, Ocratoxinas, Patulina, Alcaloides del cornezuelo del centeno y Aflatoxinas, que son causadas, por ejemplo, por las siguientes enfermedades fúngicas: *Fusarium spec.*, como *Fusarium acuminatum*, *F. avenaceum*, *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. graminearum* (*Gibberella zeae*), *F. equiseti*, *F. fujikoroii*, *F. musarum*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. poae*, *F. pseudograminaarum*, *F. sambucinum*, *F. scirpi*, *F. semitectum*, *F. solani*, *F. sporotrichoides*, *F. langsetiae*, *F. subglutinans*, *F. tricinctum*, *F. verticillioides* y otros pero también por *Aspergillus spec.*, *Penicillium spec.*, *Claviceps purpurea*, *Stachybotrys spec.* y otros.

30 Los principios activos de acuerdo con la invención también son adecuados en el sector veterinario con una toxicidad favorable en animales de sangre caliente para combatir protozoos parasitarios que aparecen en la cría de animales y la ganadería en animales de producción, cría, zoológico, laboratorio, de experimentación y domésticos. Son eficaces frente a todos o algunos estadios específicos del desarrollo de los patógenos.

35 Son animales de producción o cría agrícolas, por ejemplo, mamíferos tales como ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos y especialmente reses y cerdos o aves tales como pavos, patos, gansos y en particular pollos, o incluso, dado el caso, insectos como por ejemplo las abejas.

Son animales domésticos, por ejemplo, mamíferos tales como hámsteres, cobayas, ratas, ratones y particularmente perros y gatos o también aves domésticas.

40 Una forma de realización preferente es el uso en aves. Una forma de realización preferente adicional es el uso en mamíferos.

Mediante la aplicación se pretende reducir o prevenir enfermedades, casos de muertes y las caídas de la producción (por ejemplo en carne, leche, lana, pieles, huevos, miel etc.), por lo que mediante el uso de los principios activos de acuerdo con la invención es posible una cría de animales más económica y sencilla.

45 La administración de los principios activos de acuerdo con la invención se realiza en el sector veterinario y en la cría de animales de forma en sí conocida, directamente o en forma de preparaciones adecuadas por vía entérica, parenteral, dérmica, nasal. La administración entérica de los principios activos se realiza por ejemplo por vía oral en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, impregnaciones, gránulos, pociones, bolos, pienso medicado o agua potable. La administración dérmica es por ejemplo en forma de inmersión (sumersión), 50 pulverización (nebulización), baño, lavado, vertido (derramar y salpicar), y espolvoreo. La administración parenteral se realiza, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantes. La administración se puede realizar tanto profiláctica como terapéuticamente.

Los protozoos parasitarios incluyen:

55 Mastigophora (flagelados) tales como, por ejemplo, Trypanosomatidae, por ejemplo *Trypanosoma b. brucei*, *T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, *T. equinum*, *T. lewisi*, *T. percae*, *T. simiae*, *T. vivax*,

*Leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica*, tales como, por ejemplo, Trichomonadidae, por ejemplo *Giardia lamblia*, *G. canis*.

Sarcomastigophora (rizópodos) tales como Entamoebidae, por ejemplo *Entamoeba histolytica*, Hartmanellidae por ejemplo *Acanthamoeba* sp., *Harmannella* sp.

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

- La preparación de las sustancias activas de acuerdo con la invención de fórmula [I] sigue los siguientes ejemplos.  
20 Sin embargo, la invención no se restringe a estos ejemplos.

#### Producción de compuestos intermedios de fórmula [XIV] mediante la ruta (V7):

##### 3-(4-Fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo [XIV-1]

- A una mezcla de 4-fluoroacetofenona (20,0 g, 0,145 mol), etanol (1 ml) y carbonato de dietilo (100 ml) se añade hidruro sódico (60 %, 12,0 g, 0,29 mol) a 0 °C en porciones durante un periodo de 30 min. A continuación, la mezcla  
25 de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Después de esto, la reacción se interrumpe con HCl acuoso al 10 % y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase de acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400 de malla) en acetato de etilo y hexano (1:99 a 5:95) como eluyente y se obtienen 25 g (83 %) de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo en forma de un líquido de color  
30 amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 7,96-8,01 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,23 (c, 2H), 1,26 (t, 3H) ppm.  
EMEM (ESI): 209,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos intermedios de fórmula [VII] mediante la ruta (V8):

##### 3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol [VII-2]

- 35 Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (10,0 g, 0,051 mol) e hidrato de hidrazina (1,1 eq, 2,8 g, 0,056 mol) en 20 ml de ácido acético glacial se calienta 3 h a reflujo. La suspensión resultante se enfría y se añaden 10 ml de éter dietílico. El precipitado se retira por filtración, se seca al vacío y se obtienen 9 g (100 %) de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,65-7,60 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,50 (s, 1H, a) ppm.

logP (pH 2,7): 1,11.

EMEM (ESI): 179,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

##### 3-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-5-ol [VII-3]

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 12,0 (s, 1H, a), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,81 (s, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,25.

EM (ESI): 197,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos intermedios de fórmula [VI] mediante la ruta (V1):

##### 2-Fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-1]

- 50 Una mezcla de 3-fenil-1H-pirazol-5-ol (8,80 g, 0,055 mol), 1-bromo-3-cloropropano (9,5 g, 1,1 eq, 0,06 mol) y carbonato potásico (30,3 g, 4 eq, 0,22 mol) en acetonitrilo (120 ml) se calienta durante 5,5 h a reflujo. Después de esto se evaporan los compuestos volátiles y el residuo se trata con 50 ml de acetato de etilo. El sólido residual se lava 2 x con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se evaporan. El producto en bruto obtenido se tritura con metil terc-butiléter y se obtienen 6,4 g (53 %) de 2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina en forma de un

sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,73-7,71 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,23 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,04.

5 EM (ESI): 201,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

**2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-2]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,75-7,70 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm.

10 logP (pH 2,7): 2,18.

EM (ESI): 219,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

**2-(2,4-Difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-3]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,95-7,89 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 5,86 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm.

15 logP (pH 2,7): 2,38.

EM (ESI): 237,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**2-(4-Fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-4]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,80-7,72 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,40-4,20 (m, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,50 (d, 3H) ppm.

20 logP (pH 2,7): 2,65.

EM (ESI): 233,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**7-(4-Fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina [VI-5]**

Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (1 g, 5,6 mmol), bis(clorometil)(dimetil)-silano (1 g, 1,1 eq., 6,1 mmol), yoduro potásico (93 mg, 0,1 eq., 0,56 mmol) y carbonato potásico (3,1 g, 4 eq., 22 mmol) en 30 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y dimetilformamida se calienta durante 10 h a 40 °C. La mezcla en bruto se filtra a continuación sobre vidrio sinterizado, se lava con diclorometano y el filtrado se concentra dando 2,9 g de un aceite de color pardo oscuro. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y heptano (35:65) como eluyente dando 1,095 g (74 %) de 7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina en forma de un sólido de color amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 7,70 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0,38 (s, 6H) ppm.

30 logP (pH 2,7): 3,11.

EM (ESI): 263,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**6-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazol [VI-6]**

Etapa 1: Producción de compuestos intermedios de fórmula [VII] mediante la ruta (V35)

35 Una mezcla de 9,8 g (55 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol y 48,9 g (220 mmol) de pentasulfuro de fósforo en 250 ml de xileno se calienta con agitación a aproximadamente 130 °C durante una noche. La mezcla se deja enfriar a continuación a temperatura ambiente, y se añade agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano y se filtra usando gel de sílice con acetato de etilo y ciclohexano (1:1). El filtrado se concentra a presión reducida. Se obtienen 4,5 g de un sólido que contiene 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-tiol [VII-a-1] que se usó en la etapa 2 sin purificación adicional.

40

Etapa 2: Producción de compuestos intermedios de fórmula [VI] mediante la ruta (V1)

Una mezcla del sólido obtenido en la etapa 1 (2,72 g), bromuro de tetra-n-butilamonio (1,35 g, 0,0042 mol) y solución acuosa de hidróxido sódico (28 ml, 50 %) en tolueno (280 ml) se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Después de esto, se añade 1,2-dibromoetano (3,95 g, 0,021 mol) y la mezcla se agita durante 16 h a 20 °C. A continuación, la mezcla se trata con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato sódico y se evapora. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y ciclohexano como eluyente y se obtienen 0,44 g de 6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazol.

45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,80-7,75 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,89 (t, 2H) ppm.

50 logP (pH 2,7): 2,53.

EM (ESI): 221,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**6,6-Difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-7]**

A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (4 g, 22,47 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,4 g, 89,88 mmol) y dimetanosulfonato de 2,2-difluoropropano-1,3-diilo (9 g, 33,7 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 h a 60 °C. El avance de la reacción se controló por TLC. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo 6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (3,2 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 7,83-7,80 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,72 (t, 2H), 4,62 (t, 2H) ppm.

10 **Síntesis de dimetanosulfonato de 2,2-difluoropropano-1,3-diilo**

A una solución de 5 g (44,6 mmol) de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (preparado como se describe en *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1857-1864) en DCM (50 ml) se añadieron trietilamina (18,6 ml, 133,83 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (6,9 ml, 89,22 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 0 °C. Después de esto la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró proporcionando dimetanosulfonato de 2,2-difluoropropano-1,3-diilo (9 g, 84 %) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,43 (t, 4H), 3,05 (s, 6H) ppm.

**6-(4-Fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-8]**

A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (3 g, 16,8 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,3 g, 67,4 mmol) y dimetanosulfonato de butano-2,3-diilo (4,8 g, 18,5 mmol) (preparado como se describe en el documento US2010/41748) a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 16 h a 60 °C. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniéndose el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo 6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol (2,8 g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo y una mezcla de diaestereoisómeros.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,95 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 5,50-5,45 (m, 1H, isómero mayoritario), 5,00-4,95 (m, 1H, isómero minoritario), 4,65-4,60 (m, 1H, isómero mayoritario), 4,25-4,18 (m, 1H, isómero minoritario), 1,54 (d, 3H, isómero minoritario), 1,48 (d, 3H, isómero minoritario), 1,44 (d, 3H, isómero mayoritario), 1,28 (d, 3H, isómero mayoritario) ppm.

30 De forma análoga, el siguiente compuesto [VI-9] se preparó a partir de dimetanosulfonato de pentano-2,4-diilo (*Tetrahedron*; **2010**, 66; 6977 – 6989) en forma de una mezcla de diaestereoisómeros:

**2-(4-Fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-9]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,78-7,70 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 5,93 (s, 1H, isómero 1), 5,90 (s, 1H, isómero 2), 4,60-4,50 (m, 1H, isómero 1), 4,45-4,35 (m, 1H, ambos isómeros), 4,30-4,23 (m, 1H, isómero 2), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 6H, ambos isómeros), 1,38 (m, 6H, ambos isómeros) ppm.

**2-(4-Fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-10]**

En un vial de microondas de 20 ml se disuelven 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (1,5 g, 8,4 mmol), 1,3-dicloro-2,2-dimetilpropano (1,3 g, 1,1 eq., 9,2 mmol) y yoduro potásico (140 mg, 0,1 eq., 0,56 mmol) en 12 ml de N-metilpirrolidina. Se añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 670 mg, 2 eq., 16,8 mmol) y la mezcla se agita unos pocos minutos a temperatura ambiente. El vial se cierra herméticamente a continuación y se calienta durante 2 h a 180 °C en un aparato microondas (Biotage - Initiator). La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de agua ligeramente ácida y se extrae de nuevo acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada acuosa de cloruro de litio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran dando 2,79 g de un sólido de color naranja. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y heptano (50:50) como eluyente dando 1,25 g (60 % de rendimiento) de 2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,56 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,20 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,96.

EM (ESI): 247,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

Se preparó de una forma análoga el siguiente compuesto [VI-11].

**2-(4-Fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-carbonitrilo [VI-11]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,69 (m, 2H), 7,08 (t, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 1,60 (s, 3H) ppm.

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

EM (ESI): 258,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos intermedios de fórmula [VI-a] mediante la ruta (V37):**

**6-(4-Fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-1]**

Etapa-1: Preparación de 1-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]oxi]acetona

- 5 A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (5 g, 28 mmol) en DMF (50 ml), se añadió carbonato potásico (7,7 g, 56 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C. Después de esto, se añadió gota a gota metanosulfonato de 2-oxopropilo (4,7 g 30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de completarse, el producto bruto se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida obteniéndose el producto bruto que a
- 10 continuación se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (100-200 de malla) eluyendo con un 10-25 % de acetato de etilo en hexano como eluyente obteniéndose el compuesto 1-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]oxi]acetona (2,5 g, rendimiento de un 38 %). EM (ESI): 231,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

Etapa-2: Preparación de 6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol

- 15 A una solución agitada de 1-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]oxi]acetona (0,25 g, 1,0 mmol) en tolueno, equipada con un aparato Dean Stark, se cargaron ácido acético (2 ml) y p-TsOH (25 mg, cat.) a TA y la masa de reacción se calentó a reflujo a 130 °C durante 16 h. Después de completarse, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida obteniéndose el producto en bruto que a continuación se purificó por cromatografía en columna (100-200 de malla) eluyendo con un
- 20 5-10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente obteniéndose el compuesto 6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol (0,1 g, rendimiento de un 43 %).

EM (ESI): 217,2 ([M+H]<sup>+</sup>). Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga: **3-Etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-2]**

EM (ESI): 231,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**6-(4-Fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-3]**

- 25 EM (ESI): 203,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**6-Fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-4]**

EM (ESI): 185,0 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Producción de compuestos intermedios de fórmula [IV] mediante la ruta (V2):**

**3-Bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-1]**

- 30 A una solución de 2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (6,3 g, 0,031 mol) en 60 ml cloroformo se añade una solución de bromo (1 eq., 5,03 g, 0,031 mol) en 40 ml cloroformo durante un periodo de 25 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Después de esto la mezcla de reacción se trata con tiosulfato sódico acuoso, las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Los componentes volátiles se evaporan y el producto en bruto se purifica por filtración sobre
- 35 sílice usando una mezcla 1:1 de acetato de etilo / ciclohexano como eluyente. Después de la evaporación del disolvente se obtienen 7,0 g (90 %) de 3-bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,79-7,76 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm.

- 40 logP (pH 2,7): 2,66.

EM (ESI): 281,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

**3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-2]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,88-7,83 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,27 (m, 2H) ppm.

- 45 logP (pH 2,7): 2,86.

EM (ESI): 299,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**3-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-3]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,53-7,47 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,25 (m, 2H) ppm.

- 50 logP (pH 2,7): 2,70.

EM (ESI): 317,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**7-Bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-4]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,86-7,81 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 5,12 (t, 2H), 4,35 (t, 2H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 2,69.  
 EM (ESI): 285,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 **3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-6]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,85-7,78 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,50 (d, 3H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 3,36.  
 EM (ESI): 312,9 ([M+H]<sup>+</sup>).

10 **3-Bromo-6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-7]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,88-7,83 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 4H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 3,30.  
 EM (ESI): 333,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**7-Bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-8]**

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,85-7,81 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 5,55-5,50 (m, 1H, isómero mayoritario), 5,05-4,95 (m, 1H, isómero minoritario), 4,70-4,65 (m, 1H, isómero mayoritario), 4,25-4,20 (m, 1H, isómero minoritario), 1,60 (d, 3H, isómero minoritario), 1,51 (d, 3H, isómero minoritario), 1,50 (d, 3H, isómero mayoritario), 1,32 (d, 3H, isómero mayoritario) ppm.  
 logP (pH 2,7): 3,39 (isómero mayoritario) y 3,46 (isómero minoritario).  
 20 EM (ESI): 312,9 ([M+H]<sup>+</sup>).

**rac-trans-3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-9a]**

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,89-7,84 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 2,34-2,29 (ddd, 1H), 1,83-1,74 (ddd, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,45 (d, 3H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 3,91.  
 25 EM (ESI): 324,9 ([M+H]<sup>+</sup>).

**rac-cis-3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-9b]**

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,89-7,83 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 2,23-2,13 (ddd, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,45 (d, 3H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 3,68.  
 30 EM (ESI): 324,9 ([M+H]<sup>+</sup>).

**8-Bromo-7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina [IV-5]**

- A una solución de 7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina (0,5 g, 1,9 mmol) en 25 ml de diclorometano se añade en porciones N-bromosuccinimida (1 eq., 0,34 g, 1,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 18 h a temperatura ambiente. Después de esto la mezcla de reacción se lava con 25 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para producir 779 mg de un aceite de color pardo. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y heptano (30:70) como eluyente obteniéndose 616 mg (94 %) de 8-bromo-7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina en forma de un aceite de color pardo claro.  
 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 7,85 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0,38 (s, 6H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 3,83.  
 40 EM (ESI): 341,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

**3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-10]**

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 7,91 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,21 (s, 6H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 3,63.  
 EM (ESI): 325,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-carbonitrilo [IV-11]**

- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 7,85 (m, 2H), 7,11 (t, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 1,62 (s, 3H) ppm.  
 logP (pH 2,7): 2,94.  
 EM (ESI): 336,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**8-Bromo-3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina [IV-12]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 7,73 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 0,38 (s, 6H) ppm.  
logP (pH 2,7): 3,58.  
EM (ESI): 329,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

5 **7-Bromo-6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-a-1]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,92-7,88 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 2,37 (s, 3H) ppm.  
logP (pH 2,7): 3,56.  
EM (ESI): 295,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**7-Bromo-3-etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-a-2]**

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,92-7,88 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 2,89-2,78 (c, 2H), 1,24 (t, 3H) ppm.  
logP (pH 2,7): 4,18.  
EM (ESI): 311,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**7-Bromo-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-a-3]**

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,92-7,88 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H) ppm.  
logP (pH 2,7): 3,07.  
EM (ESI): 282,9 ([M+H]<sup>+</sup>).

**7-Bromo-6-fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-a-4]**

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,89-7,86 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H) ppm.  
logP (pH 2,7): 2,91.  
EM (ESI): 263,0 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos intermedios de fórmula [III] mediante la ruta (V3):****2-(4-Fluorofenil)-7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [III-1]**

25 A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,5 g, 4,82 mmol, 1 eq.) en THF (40 ml) se añade una solución de n-Buli (3,314 ml, 1,6 M, 5,30 mmol, 1,1 eq.) gota a gota a -78 °C. Después de 20 min de agitación, se añade gota a gota una solución de 1,23 g de 2-isopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,23 mmol, 1,1 eq.) en THF y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -78 °C. A continuación, la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo). Se obtienen 760 mg (42 %) de 2-(4-fluorofenil)-7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,77-7,67 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 4,45-4,25 (m, 3H), 2,47-2,27 (m, 1H), 1,98-1,86(m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,02 (s, 12H) ppm.  
logP (pH 2,7): 3,50.  
EM (ESI): 359,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos intermedios de fórmula [II] mediante la ruta (V4):****4-(2-Fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-amina [II-1]**

40 Se disuelven 3-bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (700 mg, 2,25 mmol) y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (792 mg, 2,47 mmol, 1,1eq.) en 10 ml de 1,4-dioxano. A esta mezcla se añaden dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (166 mg, 0,22 mmol, 0,1eq.) y 5,4 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se barre abundantemente con argón durante 5 min y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 12 min a 150 °C en un microondas (Biotage). El procedimiento se repite 7 x usando la misma escala y todas las mezclas de reacción en bruto se combinan después de esto. Después de un periodo de refrigeración, los componentes insolubles se filtran sobre Celite y el residuo se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano / metanol como eluyente. Después de la evaporación de los disolventes se obtienen 2,10 g (41 %) de 4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-amina en forma de un sólido incoloro.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 7,72 (d, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 6,18-6,15 (dd, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,25 (m, 2H) ppm.  
logP (pH 2,7): 0,87.  
EM (ESI): 293,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

50

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

**4-[2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina [II-2]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,81-7,79 (dd, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,28 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 0,95.

EM (ESI): 311,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**4-[2-(2,4-Difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina [II-3]**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 7,75-7,74 (dd, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,29 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,01.

EM (ESI): 329,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos de fórmula [I] mediante la ruta (V4):**

**N-{4-[6-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida {Ejemplo N.º 3}**

Se disuelven 115 mg (0,40 mmol) de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida y 124 mg (1,1 eq., 0,44 mmol) de 7-bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol en 2 ml de 1,4-dioxano. A esto se añaden 30 mg de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-paladio(II) (0,04 mmol, 0,1eq.) y 2 ml de solución de carbonato sódico (2 M en H<sub>2</sub>O). La mezcla de reacción se barre abundantemente durante 5 min con argón y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 12 min a 120 °C en un microondas (CEM Explorer). Después de un periodo de refrigeración, los componentes insolubles se filtran y el residuo salino se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo). Se obtienen 90 mg (61 %) de N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): d = 8,80 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04-8,02 (dd, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,75-6,73 (d, 1H), 5,18 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,48.

EM (ESI): 365,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos de fórmula [I] mediante la ruta (V5):**

**N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida {Ejemplo N.º 63}**

Se disuelven 150 mg de 2-(4-fluorofenil)-7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (0,419 mmol, 1,1 eq.) y 87 mg de N-(4-bromopiridin-2-il)propanamida (0,381 mmol, 1 eq.) en 1,5 ml de 1,4-dioxano. A esta solución se añaden 22 mg de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-paladio(II) (0,03 mmol, 0,08 eq.) y una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 eq., 0,952 ml). La mezcla de reacción se lava abundantemente durante 5 min con argón y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 15 min a 120 °C en un microondas (CEM Explorer). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua. La fase orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo). Se obtienen 34 mg (21 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): d = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,03 (t, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,61.

EM (ESI): 381,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos de fórmula [I-a] mediante la ruta (V6) a partir de haluros de ácido carboxílico:**

**N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclo-propanocarboxamida {Ejemplo N.º 4}**

Se disuelven 93 mg (0,3 mmol) de 4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina y 46 mg (0,36 mmol, 1,2 eq.) de base de Huenigs en 2 ml de tetrahydrofurano. A esto se añaden 63 mg de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,6 mmol, 2eq.) y la mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación, los componentes volátiles se retiran al vacío y el material en bruto se trata con 3 ml de NH<sub>3</sub> en metanol (7 molar). La mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente y a continuación se evapora. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (Phenomenex AXIA Gemini C18; 110A; 10 mm 100 x 30 mm, gradiente: 0-2,0 min a 80 % de agua, 20 % de acetonitrilo, 2,0-12,0 min a gradiente lineal hasta 25 % de agua, 75 % de acetonitrilo,

12,0-16,0 min a 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, modificador NH<sub>4</sub>OH al 15 % en H<sub>2</sub>O, adición del modificador a 1,0 ml/min durante toda la separación). Se obtienen 38,2 mg (33 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclo-propanocarboxamida en forma de un sólido incoloro.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 10,64 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,70-6,68 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 0,76-0,75 (m, 4H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,39.

EM (ESI): 379,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos de fórmula [I-a] mediante la ruta (V6) a partir de ácidos carboxílicos:

##### 10 2-Fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida {Ejemplo N.º 113}

15 A una solución de 73 mg (2 eq., 0,8 mmol) de ácido 2-fluoropropanoico en 2 ml de diclorometano se añaden 81 mg (1,2 eq., 0,48 mmol) de 6-cloro-hidroxibenzotriazol, 153 mg (2 eq., 0,8 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y 129 mg (2,5 eq., 1 mmol) de N-etil-diisopropilamina. Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente se añadieron 133 mg (1,0 eq., 0,40 mmol) de 4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción en bruto se evaporó y el material se purificó por HPLC preparativa (Kromasil 100 C18 16 mm; 110A; VDS Optilab 250 x 32 mm; gradiente: 0-3 min a 75 % de agua, 25 % de acetonitrilo con 1 % de ácido fórmico, 3-12,0 min de gradiente lineal hasta 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo con 1 % de ácido fórmico, 12,0-17,00 min a 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo). Después de la purificación, se obtienen 65 mg (34 %) de 2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida en forma de un sólido incoloro.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 10,34 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 5,29-5,10 (cd, 1H, CHF), 4,43 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,51-1,40 (dd, 3H) ppm.

25 logP (pH 2,7): 2,00.

EM (ESI): 385,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos intermedios de fórmula [XXXVII] mediante la ruta (V22):

##### 3-Bromo-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina [XXXVII-1]

30 A una solución de 4-bromo-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (5,0 g, 0,02 mol) en ácido acético (50 ml) se añade 1,1,3,3-tetrametoxipropano (4,14 g, 0,025 mol). La mezcla se agita a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua, se basicifica con NH<sub>4</sub>OH y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 95:5) como eluyente y se obtienen 4,2 g (75 %) de 3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido de color beige.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ = 9,22 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,63.

EM (ESI): 274 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos intermedios de fórmula [XXXVIII] mediante la ruta (V22):

##### 40 2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina [XXXVIII-1]

45 A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina (5,0 g, 0,028 mol) en ácido acético (50 ml) se añade 1,1,3,3-tetrametoxipropano (5,79 g, 0,035 mol). La mezcla se agita a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua, se basicifica con NH<sub>4</sub>OH y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 6,8 g (79 %) de 2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido de color beige que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ = 9,13 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,17.

EM (ESI): 214,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos intermedios de fórmula [XXXVII] mediante la ruta (V2):

##### 3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina [XXXVII-2]

55 A una solución de 2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (5,8 g, 0,027 mol) en cloroformo (60 ml) se añade, a 0 °C, N-bromosuccinimida (4,8 g, 0,027 mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se filtra a través

de un lecho corto de sílice. Se obtienen 6 g (75 %) de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido de color pardo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): d = 9,21 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,80.

5 EM (ESI): 292 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos de fórmula [I-i] mediante la ruta (V4):

##### N-{4-[2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida [I-i-1]

10 Se disuelven 3-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, 0,51 mmol) y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida (148 mg, 0,56 mmol, 1,1 eq.) en 1,5 ml de 1,4-dioxano. A esta mezcla, se añaden dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (57 mg, 0,07 mmol, 0,15 eq.) y 0,83 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se barre abundantemente con argón durante 5 min y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 30 min a 150 °C en un microondas (Biotage). La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 1:1) como eluyente y se obtienen 0,03 g (17 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): d = 10,48 (s a, 1H), 9,23 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H) ppm.

20 logP (pH 2,7): 1,47.

EM (ESI): 348,1 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción del compuesto de fórmula [I-j] mediante la ruta (V23):

##### N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida [I-j-1]

25 A una mezcla de N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida (120 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) en 2 ml de etanol se añade borohidruro sódico (29 mg, 0,76 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se vierte a continuación en agua, se extrae con diclorometano (3 x 20 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 30 mg (25 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida en forma de un sólido de color blanco.

30 logP (pH 2,7): 1,48.

EM (ESI): 352,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Producción de compuestos intermedios de fórmula [II-a] mediante la ruta (V4):

##### 4-(2-Fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina [II-a-1] y [4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo [I-i-2]

35 Se disuelven 3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,0 g, 3,65 mmol) y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (1,29 g, 4,01 mmol, 1,1 eq.) en 10 ml de 1,4-dioxano. A esta mezcla se añaden dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (269 mg, 0,37 mmol, 0,1 eq.) y 9,1 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se lava abundantemente con argón durante 5 min y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 90 min a 120 °C en un microondas (Biotage). A continuación se añaden [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (214 mg, 1,4 mmol, 0,37 eq.) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (269 mg, 0,37 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se calienta durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 1:1) como eluyente y se obtienen 0,48 g (44 %) de 4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): d = 9,21 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,89 (s a, 2H) ppm.

50 logP (pH 2,7): 0,98.

EM (ESI): 288 ([M+H]<sup>+</sup>).

También se aíslan 56 mg (4 %) de [4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): d = 9,68 (s, 1H), 9,25 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 3H), 7,21 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 1,43 (s, 9H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,32.

EM (ESI): 388 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos intermedios de fórmula [II-b] mediante la ruta (V23):****4-(2-Fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina [II-b-1]**

A una mezcla de 4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina (60 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) en 3 ml de etanol se añade borohidruro sódico (17 mg, 0,45 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vierte a continuación en agua, se extrae con diclorometano (3 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 29 mg (47 %) de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina en forma de un sólido de color blanco que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

logP (pH 2,7): 1,05.

EM (ESI): 292,2 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos de fórmula [I-n] mediante la ruta (V6):****N-Acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-n-1]**

A una solución de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina (29 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) en 2 ml de tetrahidrofurano se añade trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol, 4 eq.) y a continuación cloruro de acetilo (0,024 ml, 0,3 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación se añaden trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol, 4 eq.) y cloruro de acetilo (0,024 ml, 0,3 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 4 mg (8 %) de N-[4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un aceite de color pardo claro.

logP (pH 2,7): 1,72.

EM (ESI): 418,3 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Producción de compuestos de fórmula [I-l] mediante la ruta (V23):****N-Acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-l-1] y N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-l-2]**

A una solución de 4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina (420 mg, 1,46 mmol, 1 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano se añade trietilamina (0,82 ml, 5,85 mmol, 4 eq.) y a continuación cloruro de acetilo (234 mg, 2,92 mmol, 2 eq.). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 0,23 g (37 %) de N-acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ = 9,29 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 4H), 7,26 (dd, 1H), 2,16 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,13.

EM (ESI): 372 ([M+H]<sup>+</sup>).

También se purifican 23 mg (4 %) de N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,75 (dd, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,26 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,41.

EM (ESI): 330 ([M+H]<sup>+</sup>).

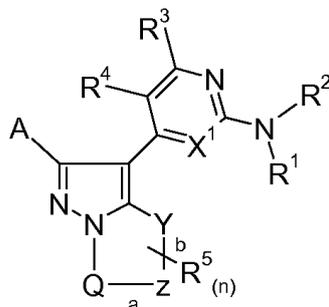
**Producción de compuestos de fórmula [I-m] mediante la ruta (V23):****N-Acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-m-1]**

A una mezcla de N-acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida (158 mg, 0,43 mmol, 1 eq.) en 3 ml de etanol se añade borohidruro sódico (35 mg, 0,94 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se vierte a continuación en agua, se extrae con diclorometano (3 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 66 mg (46 %) de N-acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,23 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,64 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (s a, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,63 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,13.  
EM (ESI): 334 ([M+H]<sup>+</sup>).

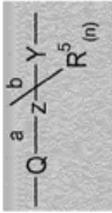
Los compuestos de fórmula **[I]** que se enumeran en las siguientes Tablas I y II también se obtuvieron mediante los procedimientos mencionados anteriormente.



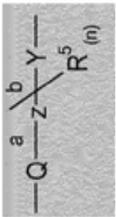
5

**[I]** En la que X<sup>1</sup> representa CH y los demás restos se definen como se describen en la siguiente Tabla 1

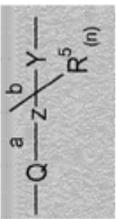
Tabla 1

Ej.	A		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	acetilo	H	H	H
2	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	acetilo	H	H	H
3	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
4	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
5	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
6	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
7	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
8	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilpropanoilo	H	H	H
9	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	etoxicarbonilo	H	H	H
10	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilbutanoilo	H	H	H
11	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-metilbutanoilo	H	H	H
12	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	lactoilo	H	H	H
13	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilacetilo	H	H	H
14	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	tetrahidro-2H-piran-4-icarbonilo	H	H	H
15	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-fenilpropanoilo	H	H	H
16	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(metilsulfanil)acetilo	H	H	H
17	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3,3,3-trifluoropropanoilo	H	H	H
18	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-(4-fluorofenil)propanoilo	H	H	H
19	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	4-metilpent-3-enoilo	H	H	H
20	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3,3-dimetilbutanoilo	H	H	H
21	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(1-clorociclopropil)carbonilo	H	H	H
22	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilpropanoilo	H	H	H

(continuación)

Ej.	A		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
23	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	etoxicarbonilo	H	H	H
24	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilbutanoilo	H	H	H
25	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-metilbutanoilo	H	H	H
26	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	lactoilo	H	H	H
27	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilacetilo	H	H	H
28	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	tetrahidro-2H-piran-4-licarbonilo	H	H	H
29	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-fenilpropanoilo	H	H	H
30	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(metilsulfanil)acetilo	H	H	H
31	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3,3,3-trifluoropropanoilo	H	H	H
32	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-(4-fluorofenil)propanoilo	H	H	H
33	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	4-metilpent-3-enoilo	H	H	H
34	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3,3-dimetilbutanoilo	H	H	H
35	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
36	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
37	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilpropanoilo	H	H	H
38	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	etoxicarbonilo	H	H	H
39	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilbutanoilo	H	H	H
40	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-metilbutanoilo	H	H	H
41	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	lactoilo	H	H	H
42	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilacetilo	H	H	H
43	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	tetrahidro-2H-piran-4-	H	H	H

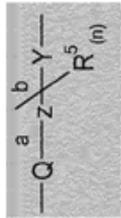
(continuación)

Ej.	A		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
			ilcarbonil			
44	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-fenilpropanoilo	H	H	H
45	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(metilsulfanil)acetilo	H	H	H
46	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3,3,3-trifluoropropanoilo	H	H	H
47	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-(4-fluorofenil)propanoilo	H	H	H
48	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	4-metilpent-3-enoilo	H	H	H
49	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3,3-dimetilbutanoilo	H	H	H
50	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(1-clorociclopropil) carbonilo	H	H	H
51	fenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	H	H	H
52	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	acetilo	H	H
53	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	propanoilo	H	H
54	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	propanoilo	H	H
55	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	acetilo	H	H	H
56	fenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	acetilo	H	H
57	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	etoxicarbonilo	propanoilo	H	H
58	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> CO)	acetilo	acetilo	H	H
59	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	acetilo	H	H	H
60	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	H	H	H
61	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	acetilo	H	H	H
62	4-fluorofenilo	CH(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilpropanoilo	H	H	H
63	4-fluorofenilo	CH(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H

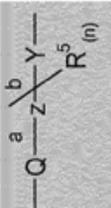
(continuación)

Ej.	A		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
64	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonilo	H	H	H
65	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	biciclo[4.1.0]hept-7-ilcarbonilo	H	H	H
66	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	piperidin-1-ilacetilo	H	H	H
67	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-propilpentanoilo	H	H	H
68	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metil-2-(metilsulfonil)propanoilo	H	H	H
69	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	1,3-ditioian-2-ilcarbonilo	H	H	H
70	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	oxo(piperidin-1-il)acetilo	H	H	H
71	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2,6-difluorobenzilo	H	H	H
72	4-fluorofenilo	CH(Me)CH <sub>2</sub> CH(Me)O	propanoilo	H	H	H
73	4-fluorofenilo	CH(Me)CH <sub>2</sub> CH(Me)O	propanoilo	H	H	H
74	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> C(F) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
75	4-fluorofenilo	CH(Me)CH(Me)O	propanoilo	H	H	H
76	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metilpropanoilo	H	H	H
77	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
78	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(COEt)	propanoilo	H	H	H
79	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	propanoilo	H	H	H
80	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	propanoilo	H	H	H
81	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
82	tiofen-2-ilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
83	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	acetilo	H	H
84	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	ciclopropilcarbonilo	Ciclopropil-carbonilo	H	H

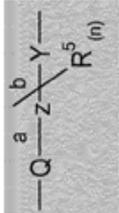
(continuación)

Ej.	A		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
85	tiofen-2-ilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	acetilo	H	H	H
86	tiofen-2-ilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	isobutirilo	H	H	H
87	tiofen-2-il	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
88	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
89 <sup>1</sup>	tiofen-2-il	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H	H	H
90	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(COEt)	propanoilo	acetilo	H	H
91	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(COEt)	propanoilo	H	H	H
92	fenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	isobutirilo	2-metil-propanoilo	H	H
93	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(COEt)	propanoilo	CH <sub>3</sub>	H	H
94	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> CO)	acetilo	H	H	H
95	2,4-difluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	propanoilo	H	H
96	tiofen-3-il	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	acetilo	H	H	H
97	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et)	bencilo	H	H	H
98	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(1-metilciclopropil) carbonilo	H	H	H
99	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	5-oxohexanoilo	H	H	H
100	tiofen-3-ilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
101	tiofen-3-ilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	isobutirilo	H	H	H
102	tiofen-3-ilo	CH <sub>2</sub> Si(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
103	4-fluorofenilo	C(CH <sub>3</sub> )=CH-O	propanoilo	H	H	H
104	4-fluorofenilo	C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )=CH-O	propanoilo	H	H	H
105	4-fluorofenilo	CH=CH-O	propanoilo	H	H	H

(continuación)

Ej.	A		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
106	fenilo	CH=CH-O	propanoilo	H	H	H
107	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> C(Me)(CN)CH <sub>2</sub> O	2-metilpropanoilo	H	H	H
108	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
109	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	acetilo	H	H	H
110	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	propanoilo	H	H	H
111	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	isobutililo	H	H	H
112	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(3-oxociclopentil)carbonilo	H	H	H
113	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-fluoropropanoilo	H	H	H
114	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(5-fluoropiridin-3-il)carbonilo	H	H	H
115	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-fluoro-2-metilpropanoilo	H	H	H
116	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(2-cloro-2-fluorociclopropil)carbonilo	H	H	H
117	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(1-metilciclopentil)carbonilo	H	H	H
118	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(5-metil-1,3-dioxan-5-il)carbonilo	H	H	H
119	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(3-etiloxetan-3-il)carbonilo	H	H	H
120	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(1-cianociclopropil)carbonilo	H	H	H
121	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(1-metilciclohex-3-en-1-il)carbonilo	H	H	H
122	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	[(isopropilidenamino)oxil]acetilo	H	H	H
123	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	1H-pirazol-1-ilacetilo	H	H	H
124	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	tetrahidro-2H-piran-3-ilacetilo	H	H	H
125	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclopent-3-en-1-ilcarbonilo	H	H	H
126	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-metil-3-furoilo	H	H	H

(continuación)

Ej.	A		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
127	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2,4-dimetilhexanoilo	H	H	H
128	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonilo	H	H	H
129	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	1,1'-bi(ciclopropil)-1-ilcarbonilo	H	H	H
130	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(5-fluoro-2-tienil)carbonilo	H	H	H
131	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-metilpentanoilo	H	H	H
132	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoilo	H	H	H
133	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoilo	H	H	H
134	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonilo	H	H	H
135	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)carbonilo	H	H	H
136	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	2-[(isopropilidenamino) oxil]propanoilo	H	H	H
137	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	1H-1,2,4-triazol-1-ilacetilo	H	H	H
138	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	N-formilvalil	H	H	H
139	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	ciclohex-1-en-1-ilacetilo	H	H	H
140	4-fluorofenilo	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) carbonilo	H	H	H

<sup>1</sup>Compuesto no de acuerdo con la invención

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

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
1	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,60 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,83-6,82 (dd, 1H), 5,22 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm	1,19	339,2	B
2	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,58 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,89-6,87 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm	1,22	353,2	B
3	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,84 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,78-6,77 (dd, 1H), 5,21 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 4H) ppm	1,48	365,1	B
4	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,65 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,70-6,69 (dd, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 0,78 (d, 4H) ppm	1,47	379,3	B
5	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,71-6,70 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,37-2,25 (m, 4H), 1,02 (t, 3H) ppm	1,46	367,1	A
6	N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,37-2,32 (c, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm	1,16	349,3	B
7	N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,65 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 5H), 6,67-6,65 (dd, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 0,77 (d, 4H) ppm	1,25	361,3	B
8	2-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,65-6,64 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 2H), 1,05 (d, 6H) ppm	1,39	363,3	B
9	[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]carbamato de etilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,91 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 5H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,10-4,05 (c, 2H), 1,19 (t, 3H) ppm	1,51	365,3	B

## ES 2 689 110 T3

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
10	2-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]butanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 6,68-6,60 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,32-2,25 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,82 (t, 3H) ppm	1,63	377,3	B
11	3-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]butanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,27 (s, 1H), 8,08-8,07 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 5H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,21 (d, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 0,89 (d, 3H) ppm	1,66	377,3	B
12	(2S)-2-hidroxi-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,20-4,13 (m, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,28 (d, 3H) ppm	1,2	365,3	B
13	2-ciclopropil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,47-0,44 (m, 2H), 0,18-0,14 (m, 2H) ppm	1,54	375,3	B
14	N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,66-6,65 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H) ppm	1,22	405,4	B
15	3-fenil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 7,29-7,16 (m, 5H), 6,70-6,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,04	425,4	B
16	2-(metilsulfanil)-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,11 (s, 3H) ppm	1,54	381,3	B
17	3,3,3-trifluoro-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,72 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,62-3,53 (c, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	1,98	403,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
18	2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,67-6,65 (dd, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 2H), 1,36 (d, 3H) ppm	2,27	443,4	B
19	4-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]pent-3-enamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,68-6,67 (dd, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,09 (d, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,62 (s, 3H) ppm	1,91	389,4	B
20	3,3-dimetil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]butanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 0,97 (s, 9H) ppm	1,88	391,4	B
21	1-cloro-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,64 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H) ppm	2,62	395,3	B
22	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,69-6,67 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,05 (d, 6H) ppm	1,54	381,3	B
23	{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,91 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,70-6,69 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,10-4,05 (c, 2H), 1,19 (t, 3H) ppm	1,66	383,3	B
24	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 3H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,82 (t, 3H) ppm	1,82	395,4	B
25	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,26 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,77-6,74 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,20 (d, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 0,88 (d, 3H) ppm	1,82	395,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
26	(2S)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-hidroxiopropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,48 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,79-6,77 (dd, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,20-4,13 (m, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,27 (d, 3H) ppm	1,31	383,3	B
27	2-ciclopropil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,22 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,18-0,14 (m, 2H) ppm	1,69	393,3	B
28	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,32 (s, 1H), 8,10-8,09 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H) ppm	1,37	423,3	B
29	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-fenilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,35 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 5H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,2	443,4	B
30	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(metilsulfanil)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,11 (s, 3H) ppm	1,72	399,3	B
31	3,3,3-trifluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,72 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,62-3,53 (c, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,13	421,3	B
32	2-(4-fluorofenil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 4H), 6,70-6,69 (dd, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,35 (d, 3H) ppm	2,48	461,4	B
33	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-4-metilpent-3-enamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,73-6,70 (dd, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,62 (s, 3H) ppm	2,07	407,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
34	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3,3-dimetilbutanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,14 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,80-6,78 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm	2,04	409,4	B
35	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,35-2,27 (m, 4H), 1,01 (t, 3H) ppm	1,34	385,3	B
36	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,58 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 0,76-0,74 (m, 4H) ppm	1,42	397,3	B
37	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,20 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,03 (d, 6H) ppm	1,6	399,3	B
38	{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08-4,03 (c, 2H), 1,19 (t, 3H) ppm	1,72	401,3	B
39	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,21 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 0,80 (t, 3H) ppm	1,85	413,3	B
40	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,77-6,76 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,18 (d, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 0,87 (d, 3H) ppm	1,88	413,3	B
41	(2S)-N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-hidroxiopropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,40 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,79-6,77 (dd, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,26 (d, 3H) ppm	1,34	401,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
42	2-ciclopropil-N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,16-0,14 (m, 2H) ppm	1,72	411,3	B
43	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,25 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H) ppm	1,39	441,4	B
44	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-fenilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,29-7,15 (m, 7H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,23	461,4	B
45	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(metilsulfanil)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,33 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,82-6,80 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm	1,75	417,3	B
46	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3,3,3-trifluoropropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,66 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,80-6,78 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,60-3,50 (c, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,13	439,3	B
47	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(4-fluorofenil)propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,45 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,33 (d, 3H) ppm	2,48	479,3	B
48	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-4-metilpent-3-enamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,20 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H) ppm	2,1	425,4	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
49	N-[4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]-3,3-dimetilbutanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,10 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,84-6,82 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm	2,1	427,4	B
50	1-cloro-N-[4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,57 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,84-6,82 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,57-1,56 (m, 2H), 1,39-1,38 (m, 2H) ppm	2,84	431,3	B
51	N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,75 (dd, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,26 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm	1,41	330,0	C
52	N-acetil-N-[4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,38-8,37 (dd, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,31-7,30 (dd, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,40-2,36 (c, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm	2,4	409,2	A
53	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]-N-propionilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,38-8,37 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32-7,31 (dd, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,48-2,44 (c, 4H), 2,36-2,30 (m, 2H), 1,00 (t, 6H) ppm	2,74	423,2	A
54	N-[4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il]-N-propionilciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,38-8,37 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 4,43 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,59-2,55 (c, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,81 (m, 2H) ppm	2,77	435,1	A
55	N-[4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,23 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,64 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (s a, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,63 (s, 3H) ppm	1,13	334,0	C
56	N-acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO): δ = 9,29 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 4H), 7,26 (dd, 1H), 2,16 (s, 6H) ppm	2,13	372,0	C
57	{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propionilcarbamato de etilo	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>3</sub> -CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,32-8,30 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 4,43-4,39 (dd, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,05 (c, 2H), 2,98-2,86 (c, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,15-1,05 (m, 3H) ppm	2,64	439,1	A

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
58	N-acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	-	1,72	418,3	C
59	N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,48	352,2	C
60	N-{4-[2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO): δ = 10,48 (s a, 1H), 9,23 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H) ppm	1,47	348,1	C
61	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,25 (s a, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,38 (s, 6H) ppm	2,01	397,3	C
62	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32(m, 2H), 2,72 (sept., 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,06 (d, 6H) ppm	1,86	395,2	A
63	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32(m, 2H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,10-1,97(m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,03 (t, 3H) ppm	1,61	381,2	A
64	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,16 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,77-6,75 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 4H), 1,60-1,10 (m, 6H) ppm	3,11	449,2	B
65	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,69-6,67 (dd, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 4H) ppm	2,13	433,3	B
66	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,10 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 4H), 1,60-1,55 (m, 6H), 1,45-1,40 (m, 2H) ppm	1	436,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
67	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-propilpentanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,77-6,75 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 8H), 0,85 (t, 6H) ppm	2,64	437,3	B
68	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metil-2-(metilsulfinil)propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,76 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) ppm	1,69	443,2	B
69	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1,3-ditiolan-2-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,48 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,45-3,30 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 2H) ppm	2,1	443,1	B
70	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,98 (s, 1H), 8,20-7,90 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,88-6,78 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 6H) ppm	2,23	450,2	B
71	2,6-difluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}benzamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,86-8,84 (d, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,75-6,69 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H) ppm	2,43	451,1	B
72	rel-N-{4-[(5R,7R)-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,86-6,84 (dd, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,09 (t, 3H) ppm	1,84	395,1	A
73	rel-N-{4-[(5R,7S)-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,42 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,85-6,83 (dd, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 2,38-2,33 (c, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm	1,74	395,2	A

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
74	N-{4-[6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,51 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,85-6,83 (dd, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 2,40-2,34 (c, 2H), 1,10 (t, 3H) ppm	1,9	403,1	A
75	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,77 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,82-6,80 (dd, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H, isómero mayoritario), 5,10-5,07 (m, 1H, isómero minoritario), 4,70-4,66 (m, 1H, isómero mayoritario), 4,26-4,22 (m, 1H, isómero minoritario), 2,41-2,35 (c, 2H), 1,63 (d, 3H, isómero minoritario), 1,55 (d, 3H, isómero mayoritario), 1,36 (d, 3H, isómero mayoritario), 1,20 (d, 3H, isómero minoritario), 1,12-1,08 (m, 3H) ppm	1,67	381,2	A
76	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 6,73 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,27 (d, 6H), 0,40 (s, 6H) ppm	2,14	425,2	C
77	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,28 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,40 (s, 6H) ppm	2,15	411,3	C
78	N-{4-(2-fenil-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,33 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (s, 5H), 6,72 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,02 (m, 6H) ppm	1,45	404,2	C
79	N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,39 (s, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,07 (m, 1H), 2,75 (c, 2H), 1,06 (t, 3H) ppm	1,91	362,1	C
80	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,26 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,67 (t, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm	1,35	366,2	C
81	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,73 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,40 (s, 6H) ppm	2,18	423,3	C
82	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}propanamida	-	1,81	399,2	C

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
83	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,30 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 2,17 (s, 2H) ppm	2,22	390,1	C
84	N-(ciclopropilcarbonil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,30 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 0,93 (m; 8H) ppm	2,94	442,2	C
85	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,74	385,2	C
86	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,34 (s, 1H), 8,11(d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,25 (s, 6H), 0,39 (s, 6H) ppm	2,28	413,3	C
87	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	-	2,08	411,2	C
88	N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,77 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,05(m, 1H), 2,02 (m, 1H), 0,77 (d, 4H) ppm	1,75	374,1	C
89 <sup>3</sup>	sal de ácido fórmico de 4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-amina	-	1,55	343,2	C
90	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,46 (d, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,19 (m, 4H), 4,27 (t, 2H), 3,96 (m, 2H), 2,20 (m, 5H), 0,96 (t, 3H), 0,76 (t, 3H) ppm	2,39	464,4	C
91	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,83 (t, 3H) ppm	1,62	422,2	C
92	N-isobutiril-2-metil-N-[4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,40 (d, 1H), 7,32(m, 6H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,26 (s a, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,00 (d, 12H) ppm	3,08	432,3	C
93	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}-N-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,39 (s, 1H), 7,34(t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,18 (s a, 1H), 6,99 (s a, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,96 (s a, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,09 (t, 2H), 0,91 (t, 3H), 0,73 (s, 3H) ppm	2,05	436,2	C
94	N-{4-[4-acetil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,26	394,2	C

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
95	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-N-propionilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,35-8,33 (d, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,26-7,24 (dd, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,46-2,41 (c, 4H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,00 (t, 6H) ppm	2,68	441,1	A
96	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,62	385,2	C
97	N-bencil-4-[4-etil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-amina	-	1,86	428,2	C
98	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1-metilciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,32 (s, 1H), 8,13-8,11 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,64-0,62 (m, 2H) ppm	1,79	393,2	B
99	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-5-oxohexanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,11-8,09 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H) ppm	1,35	423,3	B
100	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}propanamida	-	1,88	399,1	C
101	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	-	2,11	413,2	C
102	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	-	1,97	411,2	C
103	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,88-6,87 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,35 (c, 2H), 1,10 (t, 3H) ppm	1,86	365,1	A
104	N-{4-[3-etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,88-6,87 (dd, 1H), 2,85-2,83 (c, 2H), 2,39-2,37 (c, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,11 (t, 3H) ppm	2,23	379,1	A
105	N-{4-[6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09-8,08 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,89-6,88 (dd, 1H), 2,41-2,36 (c, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm	1,61	351,1	A

## ES 2 689 110 T3

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
106	N-[4-(6-fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il)piridin-2-il]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 6,87-6,85 (dd, 1H), 2,41-2,36 (c, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm	1,46	333,1	A
107	N-{4-[6-ciano-2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,30 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,23 (d, 6H) ppm	1,94	420,3	C
108	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (s a, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,55 (s a, 1H), 1,20 (s, 6H), 1,09 (s a, 2H), 0,87 (s a, 2H) ppm	2,08	407,3	C
109	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,34 (d, 2H), 8,08 (s a, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,82 (s a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,20 (s, 6H) ppm	1,75	381,3	C
110	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,21 (m, 9H) ppm	2,00	395,3	C
111	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,54 (d, 1H), 1,21 (m, 12H) ppm	2,23	409,3	C
112	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-oxociclopentanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,53 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,72-6,71 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,35-2,10 (m, 8H), 2,00-1,90 (m, 1H) ppm	1,38	421,3	B
113	2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,34 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 5,29-5,10 (cd, 1H, CHF), 4,43 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,51-1,40 (dd, 3H) ppm	2	385,2	B
114	5-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}nicotinamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 11,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,86-6,84 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H) ppm	1,96	434,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+</sup> 1	Proc. 2
115	2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,66 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,58-1,53 (d, 3H) ppm	2,38	399,2	B
116	2-cloro-2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,96 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,80-6,75 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H) ppm	2,13	431,2	B
117	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1-metilciclopentanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,68 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,72-6,66 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 8H), 1,28 (s, 3H) ppm	2,23	421,3	B
118	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-5-metil-1,3-dioxano-5-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,79 (s, 1H), 8,12-8,11 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,44-4,41 (t, 2H), 4,22-4,18 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,06 (s, 3H) ppm	1,86	439,3	B
119	3-etil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}oxetano-3-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 8,25 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,47-6,45 (dd, 1H), 4,49 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,15-4,05 (c, 2H), 2,33-2,28 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 1H), 0,76 (t, 3H) ppm	1,56	423,3	B
120	1-ciano-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,10 (s, 1H), 8,17-8,11 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 4H) ppm	2,13	404,3	B
121	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1-metilciclohex-3-eno-1-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,59 (s, 1H), 8,12-8,09 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,73-6,71 (dd, 1H), 5,61 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,21 (s, 3H) ppm	2,38	433,3	B
122	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-[(isopropilidenamino)oxi]acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,89 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,77-6,75 (dd, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,81 (s, 3H) ppm	2,13	424,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
123	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,61 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75-7,74 (dd, 1H), 7,47-7,46 (dd, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,73-6,72 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm	1,63	419,3	B
124	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,31 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,76-6,75 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 1H) ppm	1,57	437,3	B
125	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopent-3-eno-1-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,35 (s, 1H), 8,10-8,09 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 4H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	1,76	405,3	B
126	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metil-3-furamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,14 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,81-6,80 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 2H) ppm	1,96	419,2	B
127	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2,4-dimetilhexanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,32 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,75-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 1H), 1,00 (t, 3H), 0,90-0,75 (m, 6H) ppm	2,65	437,3	B
128	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,65-2,55 (m, 5H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H) ppm	1,83	439,3	B
129	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1,1'-bi(ciclopropil)-1-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,25 (s, 1H), 8,13-8,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,76-6,74 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,62-0,59 (m, 4H), 0,23-0,18 (m, 2H) ppm	2,46	419,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
130	5-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,86 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02-8,00 (dd, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,87-6,86 (dd, 1H), 6,81-6,80 (dd, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	2,42	439,2	B
131	(3S)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-metilpentanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,27 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,76-6,74 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,17-2,11 (dd, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 1H), 0,86-0,83 (m, 6H) ppm	2,1	409,3	B
132	3-fluoro-2-(fluorometil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,21 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,75-6,74 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,26 (s, 3H) ppm	2,27	431,3	B
133	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,47 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,76-6,75 (dd, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	1,23	434,3	B
134	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,38 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,88-6,87 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	2,53	420,3	B
135	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,42 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	2,06	434,3	B
136	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-[(isopropilidenamino)oxi]propanamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9,90 (s, 1H), 8,12-8,10 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,70-4,65 (c, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,33 (d, 3H) ppm	2,34	438,3	B

(continuación)

Nº	Nombre	RMN	logP <sub>A</sub>	[M+H] <sub>A</sub> <sup>+1</sup>	Proc. <sup>2</sup>
137	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,82 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15-8,14 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	1,32	420,2	B
138	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-N <sup>2</sup> -formilvalinamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15-8,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,82-6,79 (dd, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 0,88-0,77 (m, 6H) ppm	1,6	438,3	B
139	2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,25 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,76-6,74 (dd, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 4H) ppm	2,46	433,3	B
140	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10,19 (s, 1H), 8,09-8,08 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,18 (s, 6H), 1,14 (s, 6H) ppm	2,27	435,3	B

<sup>1</sup> La masa citada es el pico del patrón de isótopos del ion [M+H]<sup>+</sup> con la intensidad más alta; si se detectó el ion [M-H];  
<sup>2</sup> En la determinación de los valores de logP, se usaron los procedimientos descritos a continuación.  
<sup>3</sup> Compuesto no de acuerdo con la invención.

**Procedimiento A.** Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masas: los valores indicados de logP se determinaron de acuerdo con la Directiva ECC 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento) en una columna de fase inversa (C18). Sistema Agilent 1100 LC; 50\*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,09 %); gradiente lineal de 10 % de acetonitrilo a 95 % de acetonitrilo en 4,25 min, a continuación 95 % de acetonitrilo durante un periodo adicional de 1,25 min; temperatura del horno 55 °C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masas se realizó con un sistema Agilent MSD.

**Procedimiento B.** Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masas: los valores indicados de logP se determinaron de acuerdo con la Directiva ECC 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50\*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,08 %); gradiente lineal de 5 % de acetonitrilo a 95 % de acetonitrilo en 1,70 min, a continuación 95 % de acetonitrilo durante un periodo adicional de 1,00 min; temperatura del horno 55 °C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masas se realizó con el detector de masas Micronass ZQ2000 de Waters.

**Procedimiento C.** Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masas: los valores indicados de logP se determinaron de acuerdo con la Directiva ECC 79/831 Anexo V.A8 por UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50\*2,1 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,09 %); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,1 %); gradiente lineal de 10 % de A a 95 % de A en 3,25 min; temperatura del horno 40 °C; caudal: 0,8 ml/min. La detección de masas se realizó con el detector de masas LCT Premier o SQD de Waters.

La calibración se realizó con alcan-2-onas sin ramificar (con 3 a 16 átomos de carbono), cuyos valores de logP son conocidos (determinación de los valores de logP en base a los tiempos de retención por interpolación lineal entre dos alcanonas consecutivas).

5 Los valores de lambda-max se determinaron en base a los espectros UV de 200 nm a 400 nm en el máximo de las señales cromatográficas.

### Ejemplos de uso

#### Ejemplo A

##### Ensayo de *Sphaerotheca* (pepino) /preventivo

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

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

15 Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de *Sphaerotheca fuliginea*. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a aproximadamente 23 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 70 %.

El ensayo se evalúa 7 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

20 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (75 %), 2 (100 %), 3 (93 %), 4 (100 %), 5 (95 %), 6 (98 %), 7 (95 %), 8 (100 %), 9 (95 %), 10 (100 %), 11(100 %), 12 (83 %), 13 (70 %), 14 (100 %), 16 (93 %), 18 (93 %), 19 (90 %), 20 (100 %), 21 (93 %), 22 (100 %), 24 (98 %), 25 (100 %), 27 (95 %), 28 (100 %), 30 (98 %), 31 (88 %), 34 (95 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 39 (98 %), 40 (98 %), 43 (100 %), 45 (95 %), 49 (93 %), 52 (95 %), 53 (95 %), 54 (100 %), 55 (88 %), 56 (80 %), 57 (100 %), 62 (100 %), 63 (95 %), 76 (95 %), 77 (95 %), 79 (80 %), 80 (93 %), 81 (98 %), 83 (90 %), 84 (88 %), 88 (93 %), 92 (100 %).

#### Ejemplo B

##### Ensayo de *Uromyces* (judías) / preventivo

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

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

35 Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de *Uromyces appendiculatus*. Las plantas permanecen durante 24 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

40 El ensayo se evalúa 6-8 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

45 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo : 2 (74 %), 4 (90 %), 5 (93 %), 6 (89 %), 7 (94 %), 8 (94 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (94 %), 12 (94 %), 13 (92 %), 14 (94 %), 15 (83 %), 16 (92 %), 17 (94 %), 18 (94 %), 19 (92 %), 20 (97 %), 22 (94 %), 23 (94 %), 24 (94 %), 25 (94 %), 26 (72 %), 28 (94 %), 29 (94 %), 30 (92 %), 31 (92 %), 32 (92 %), 33 (89 %), 34 (94 %), 35 (92 %), 36 (92 %), 37 (94 %), 38 (89 %), 39 (94 %), 40 (94 %), 41 (94 %), 42 (94 %), 43 (92 %), 44 (94 %), 45 (92 %), 46 (94 %), 47 (92 %), 48 (86 %), 49 (94 %), 53 (74 %), 57 (89 %), 61 (84 %), 62 (78 %), 76 (94 %), 77 (94 %), 80 (78 %), 81 (94 %), 86 (94 %), 92 (78 %), 101 (75 %).

**Ejemplo C****Ensayo de *Leptosphaeria* (trigo) / preventivo**

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

5 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

10 Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con una preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de *Leptosphaeria nodorum*. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 90 %.

15 El ensayo se evalúa 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

20 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (88 %), 2 (88 %), 3 (88 %), 4 (90 %), 5 (90 %), 6 (90 %), 7 (90 %), 8 (95 %), 9 (95 %), 10 (80 %), 11 (100 %), 12 (80 %), 14 (95 %), 18 (90 %), 20 (95 %), 21 (70 %), 22 (90 %), 24 (95 %), 25 (95 %), 26 (70 %), 27 (90 %), 28 (95 %), 30 (70 %), 34 (90 %), 35 (80 %), 36 (90 %), 37 (70 %), 42 (70 %), 43 (70 %), 49 (90 %), 52 (80 %), 53 (90 %), 54 (80 %), 61 (78 %), 76 (75 %), 77 (94 %), 81 (75 %), 85 (90 %), 100 (80 %), 101 (80 %), 102 (80 %).

**Ejemplo D****Ensayo de *Pirenophora* (cebada) / preventivo**

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

25 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

30 Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de *Pirenophora teres*. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

35 El ensayo se evalúa 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

40 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (95 %), 2 (100 %), 3 (100 %), 4 (100 %), 5 (95 %), 6 (95 %), 7 (95 %), 8 (95 %), 9 (100 %), 10 (80 %), 11 (100 %), 12 (100 %), 13 (95 %), 14 (95 %), 15 (95 %), 16 (95 %), 17 (95 %), 18 (95 %), 19 (95 %), 20 (95 %), 21 (100 %), 22 (95 %), 23 (95 %), 24 (95 %), 25 (100 %), 26 (100 %), 27 (95 %), 28 (95 %), 29 (70 %), 30 (95 %), 31 (95 %), 32 (90 %), 33 (90 %), 34 (100 %), 35 (95 %), 36 (95 %), 37 (95 %), 38 (95 %), 39 (95 %), 40 (95 %), 41 (90 %), 42 (100 %), 43 (95 %), 45 (90 %), 46 (90 %), 47 (80 %), 48 (70 %), 49 (95 %), 52 (95 %), 53 (100 %), 54 (95 %), 55 (90 %), 56 (95 %), 57 (95 %), 59 (80 %), 61 (95 %), 62 (95 %), 63 (100 %), 76 (95 %), 77 (95 %), 79 (100 %), 80 (100 %), 81 (90 %), 82 (95 %), 83 (80 %), 84 (90 %), 85 (95 %), 86 (90 %), 88 (95 %), 96 (95 %), 100 (95 %), 101 (100 %), 102 (100 %).

**Ejemplo E****Ensayo de *Puccinia* (trigo) / preventivo**

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

50 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de **Puccinia recondita**. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 7 (100 %), 8 (100 %), 9 (100 %), 10 (100 %), 11 (100 %), 12 (100 %), 13 (95 %), 14 (100 %), 15 (95 %), 16 (95 %), 17 (100 %), 18 (95 %), 19 (95 %), 20 (100 %), 21 (89 %), 22 (100 %), 23 (95 %), 24 (100 %), 25 (100 %), 26 (100 %), 27 (100 %), 28 (100 %), 29 (95 %), 30 (100 %), 31 (100 %), 32 (100 %), 33 (100 %), 34 (100 %), 35 (100 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 38 (90 %), 39 (100 %), 40 (100 %), 41 (95 %), 42 (95 %), 43 (100 %), 44 (95 %), 45 (90 %), 46 (100 %), 47 (95 %), 48 (95 %), 49 (95 %), 52 (95 %), 53 (95 %), 54 (95 %), 57 (95 %), 61 (75 %), 62 (90 %), 63 (80 %), 76 (95 %), 77 (100 %), 81 (100 %), 82 (70 %), 85 (78 %), 86 (95 %), 92 (78 %).

### Ejemplo F

#### Ensayo de Piricularia (arroz) / preventivo

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

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con una preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de **Piricularia oryzae**. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 24 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 24 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 7 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (70 %), 2 (90 %), 3 (95 %), 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (94 %), 7 (94 %), 8 (94 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (94 %), 12 (100 %), 13 (100 %), 14 (94 %), 15 (94 %), 16 (94 %), 17 (94 %), 18 (94 %), 19 (94 %), 20 (94 %), 21 (89 %), 22 (94 %), 23 (94 %), 24 (94 %), 25 (100 %), 26 (94 %), 27 (100 %), 28 (94 %), 29 (94 %), 30 (94 %), 31 (94 %), 32 (94 %), 33 (94 %), 34 (94 %), 35 (94 %), 36 (94 %), 37 (94 %), 38 (94 %), 39 (94 %), 40 (94 %), 41 (94 %), 42 (94 %), 43 (94 %), 44 (78 %), 45 (94 %), 46 (94 %), 47 (89 %), 48 (78 %), 49 (94 %), 52 (95 %), 53 (90 %), 54 (90 %), 55 (70 %), 57 (70 %), 59 (70 %), 61 (70 %), 62 (95 %), 63 (95 %), 76 (90 %), 77 (90 %), 80 (90 %), 81 (95 %), 82 (70 %), 84 (90 %), 85 (90 %), 86 (80 %), 88 (90 %), 96 (70 %), 100 (70 %), 101 (80 %), 102 (70 %).

### Ejemplo G

#### Ensayo de Phytophthora (tomates) / preventivo

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

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de **Phytophthora infestans**. Las plantas se colocan a continuación en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %.

El ensayo se evalúa 3 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 100 ppm de principio activo: 2 (92 %), 3 (92 %), 4 (94 %), 5 (95 %), 6 (96 %), 8 (95 %), 9 (95 %), 10 (95 %), 17 (95 %), 22 (95 %), 25 (93 %), 28 (95 %), 35 (99 %), 37 (95 %), 52 (95 %), 53 (95 %), 54 (99 %), 55 (91 %), 57 (95 %), 61 (71 %), 62 (95 %), 63 (95 %), 77 (100 %), 79 (95 %), 82 (85 %), 85 (95 %), 86 (98 %), 104 (93 %), 105 (95 %).

#### Ejemplo H

##### Ensayo de *Plasmopara* (vides) / preventivo

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

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de *Plasmopara viticola* y a continuación permanecen durante 1 día en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. La planta se coloca posteriormente durante 4 días en un invernadero a aproximadamente 21 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 90 %. A continuación se rocían las plantas y se colocan durante 1 día en una cámara de incubación.

El ensayo se evalúa 6 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 100 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (94 %), 8 (100 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (86 %), 17 (100 %), 22 (100 %), 25 (98 %), 28 (92 %), 35 (95 %), 37 (100 %), 52 (84 %), 53 (98 %), 54 (100 %), 57 (90 %), 61 (100 %), 62 (100 %), 63 (95 %), 76 (100 %), 77 (100 %), 79 (88 %), 81 (100 %), 82 (100 %), 85 (97 %), 86 (100 %), 104 (95 %), 105 (100 %).

#### Ejemplo I

##### Ensayo de *Venturia* (manzanas) / preventivo

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

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de conidios del agente causal de la roña del manzano (*Venturia inaequalis*) y a continuación permanecen durante 1 día en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %.

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

El ensayo se evalúa 10 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 100 ppm de principio activo: 4 (95 %), 5 (98 %), 6 (100 %), 8 (98 %), 9 (100 %), 10 (99 %), 11 (100 %), 17 (100 %), 22 (99 %), 25 (100 %), 28 (98 %), 35 (100 %), 37 (100 %), 52 (98 %), 53 (100 %), 54 (95 %), 55 (93 %), 57 (98 %), 61 (96 %), 62 (100 %), 63 (100 %), 76 (100 %), 77 (96 %), 79 (96 %), 81 (99 %), 82 (94 %), 85 (97 %), 86 (100 %), 104 (93 %), 105 (93 %).

50

**Ejemplo J****Ensayo de *Septoria tritici* (trigo) / preventivo**

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

- 5 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada.

- 10 Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se pulverizan con una suspensión de esporas de *Septoria tritici*. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 % y después de esto durante 60 horas a aproximadamente 15 °C en una cámara de incubación translúcida con una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 %.

- 15 Las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 15 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 21 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

- 20 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (80 %), 5 (92 %), 6 (100 %), 8 (80 %), 9 (80 %), 10 (86 %), 11 (70 %), 12 (100 %), 13 (100 %), 14 (100 %), 22 (100 %), 24 (100 %), 25 (80 %), 27 (100 %), 28 (88 %), 31 (100 %), 34 (88 %), 35 (100 %), 36 (88 %), 37 (88 %), 43 (88 %), 46 (88 %), 52 (100 %), 53 (75 %), 54 (100 %), 57 (100 %), 62 (75 %), 63 (94 %), 76 (86 %), 77 (71 %), 81 (88 %), 84 (88 %), 85 (86 %).

**Ejemplo K**

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

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

- 30 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada.

Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se dañan ligeramente usando un chorro de arena y después de esto se pulverizan con una suspensión de conidios de *Fusarium nivale* (var. *majus*).

- 35 Las plantas se colocan en un invernadero en una cámara de incubación translúcida a una temperatura de aproximadamente 10 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 %.

El ensayo se evalúa 5 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

- 40 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 8 (93 %), 9 (93 %), 10 (100 %), 11 (100 %), 12 (93 %), 14 (100 %), 17 (100 %), 22 (100 %), 24 (100 %), 25 (100 %), 28 (100 %), 31 (100 %), 34 (75 %), 35 (100 %), 36 (88 %), 37 (100 %), 43 (88 %), 52 (100 %), 53 (100 %), 54 (100 %), 57 (100 %), 62 (100 %), 63 (100 %), 76 (100 %), 77 (90 %), 81 (100 %), 84 (100 %), 85 (100 %).

**Ejemplo L**

- 45 **Ensayo de *Fusarium graminearum* (cebada) / preventivo**

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

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se

diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada.

5 Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se dañan ligeramente usando un chorro de arena y después de esto se pulverizan con una suspensión de conidios de *Fusarium graminearum*.

Las plantas se colocan en un invernadero en una cámara de incubación translúcida a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 %.

El ensayo se evalúa 5 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

10 En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 8 (100 %), 9 (100 %), 10 (90 %), 11 (100 %), 12 (86 %), 13 (71 %), 14 (86 %), 22 (100 %), 24 (90 %), 25 (100 %), 27 (86 %), 28 (86 %), 31 (86 %), 34 (86 %), 35 (100 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 43 (100 %), 46 (86 %), 52 (100 %), 53 (100 %), 54 (100 %), 57 (100 %), 62 (100 %), 63 (88 %), 76 (86 %), 77 (100 %), 81 (100 %), 84 (83 %), 85 (71 %).

#### 15 **Ejemplo M:**

##### **Ensayo preventivo *in vivo* de *Alternaria brassicae* (mancha foliar en rábano)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

20 Plantas de rábano (variedad "Pernod Clair"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 17 °C, se tratan en la fase de 2 hojas por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

25 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Alternaria brassicae* (50.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de un cultivo de 15 días. Las plantas de arroz contaminadas se incuban a 20 °C y un 100 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 5 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 103 (93 %), 104 (79 %), 105 (93 %), 106 (79 %).

#### 30 **Ejemplo N:**

##### **Ensayo preventivo *in vivo* de *Botrytis cinerea* (moho gris)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO y a continuación se diluyen con agua para obtener el material activo deseado.

35 Plantas de pepinillo (variedad "Vert petit de Paris"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 24 °C, se tratan en la fase de cotiledón Z11 por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

40 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de los cotiledones con una suspensión acuosa de esporas crioconservadas de *Botrytis cinerea* (50.000 esporas por ml). Las esporas se suspenden en una solución nutriente compuesta por 10 g/l de PDB, 50 g/l de D-fructosa, 2 g/l de NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> y 1 g/l de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Las plantas de pepinillo contaminadas se incuban a 17 °C y un 80 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 4-5 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

45 En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (100 %), 68 (80 %), 69 (100 %), 103 (80 %), 104 (85 %), 105 (100 %), 106 (100 %).

**Ejemplo O:****Ensayo preventivo *in vivo* de *Phytophthora infestans* (tizón tardío del tomate)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO y a continuación se diluyen con agua para obtener el material activo deseado.

5 Plantas de tomate (variedad "Rentita"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 20-25 °C, se tratan en la fase foliar Z12 por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

10 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Phytophthora infestans* (20.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de las plantas infectadas. Las plantas de tomate contaminadas se incuban a 16-18 °C, a humedad atmosférica.

La calificación (% de eficacia) se realiza 5 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

15 En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 72 (75 %), 73 (85 %), 74 (79 %), 75 (95 %).

**Ejemplo P:****Ensayo preventivo *in vivo* de *Pirenohora teres* (helmintosporiosis de la cebada)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

20 Plantas de cebada (variedad "Plaisant"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 22 °C (12 h) / 20 °C (12 h), se tratan en la fase de 1 hoja (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

25 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Pirenohora teres* (12.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de un cultivo de 12 días. Las plantas de cebada contaminadas se incuban durante 48 horas a 20 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 12 días con un 80 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 12 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

30 En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 65 (71 %), 69 (79 %), 72 (94 %), 73 (94 %), 74 (81), 75 (98 %), 105 (81 %).

**Ejemplo Q:****Ensayo preventivo *in vivo* de *Piricularia oryzae* (tizón del arroz)**

35 Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

Plantas de arroz (variedad "Koshihikari"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 25 °C, se tratan en la fase de 2 hojas (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

40 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Piricularia oryzae* (40.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de un cultivo de 17 días y se suspenden en agua que contiene 2,5 g/l de gelatina. Las plantas de arroz contaminadas se incuban a 25 °C y un 80 % de humedad relativa.

45 La calificación (% de eficacia) se realiza 6 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (80 %), 65 (80 %), 66 (80 %), 68 (80 %), 69 (100 %), 72 (80 %), 73 (90 %), 74 (80 %), 75 (90 %), 89 (75 %), 95 (83 %), 104 (75 %).

**Ejemplo R:****Ensayo preventivo *in vivo* de *Puccinia recondita* (roya parda del trigo)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

5 Plantas de trigo (variedad "Scipion"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 22 °C (12 h) / 20 °C (12 h), se tratan en la fase de 1 hoja (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

10 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia recondita* (100.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de una planta infectada y se suspenden en agua que contiene 2,5 ml/l de Tween 80 al 10 %. Las plantas de trigo contaminadas se incuban durante 24 horas a 20 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 10 días a 20 °C y un 70 % de humedad relativa.

15 La calificación (% de eficacia) se realiza 10 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (81 %), 66 (81 %), 68 (81 %), 69 (81 %), 72 (98 %), 73 (88 %), 74 (88 %), 75 (88 %), 105 (75 %).

**Ejemplo S:****20 Ensayo preventivo *in vivo* de *Septoria tritici* (mancha foliar del trigo)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

25 Plantas de trigo (variedad "Scipion"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 22 °C (12 h) / 20 °C (12 h), se tratan en la fase de 1 hoja (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

30 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas criopreservadas de *Septoria tritici* (500.000 esporas por ml). Las plantas de trigo contaminadas se incuban durante 72 horas a 18 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 21 a 28 días a un 90 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza de 21 a 28 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (86 %), 66 (79 %), 68 (93 %), 72 (75 %).

**35 Ejemplo T:****Ensayo preventivo *in vivo* de *Sphaerotheca fuliginea* (oidio de las cucurbitáceas)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO y a continuación se diluyen con agua para obtener el material activo deseado.

40 Plantas de pepinillo (variedad "Vert petit de Paris"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 24 °C, se tratan en la fase de cotiledón Z11 por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

45 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de los cotiledones con una suspensión acuosa de esporas de *Sphaerotheca fuliginea* (100.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de plantas infectadas. Las plantas de pepinillo contaminadas se incuban a aproximadamente 20 °C/25 °C y un 60/70 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 12 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

50 En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (100 %), 66 (94 %), 68 (89 %), 69 (100 %), 72 (100 %), 73 (100 %), 74 (94 %), 75 (100 %), 106 (98 %).

**Ejemplo U:****Ensayo preventivo *in vivo* de *Uromyces appendiculatus* (roya de las judías)**

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

5 Las plantas de judías (variedad "Saxa"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 24 °C, se tratan en la fase de 2 hojas (9 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

10 Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Uromyces appendiculatus* (150.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de una planta infectada y se suspenden en agua que contiene 2,5 ml/l de Tween 80 al 10 %. Las plantas de judías contaminadas se incuban durante 24 horas a 20 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 10 días a 20 °C y un 70 % de humedad relativa.

15 La calificación (% de eficacia) se realiza 10 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 72 (96 %), 73 (86 %), 75 (100 %), 104 (88 %), 105 (96 %), 106 (81 %).

**Ejemplo V****Producción de DON/Acetil-DON por *Fusarium graminearum***

20 Los compuestos se ensayaron en placas de microtitulación en 7 concentraciones que variaron de 0,07 mM a 50 mM en medio líquido que induce DON (1 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,2 g de MgSO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O, 3 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 g de glicerina, 5 g de NaCl y 40 g de sacarosa por litro), suplementado con un 10 % de extracto de avena, que contenía un 0,5 % de DMSO, inoculado con una suspensión concentrada de esporas de *Fusarium graminearum* con una concentración final de 2000 esporas/ml.

25 La placa se cubrió y se incubó en una humedad elevada a 28 °C durante 7 días.

Al principio y después de 3 días se realizó una medición de la DO con una lectura múltiple a DO620 por pocillo (cuadrado: 3 x 3) para calcular la inhibición de crecimiento.

30 Después de 7 días se añadieron 100 µl de una mezcla 84/16 de acetonitrilo/agua a cada pocillo y se tomó una muestra del medio líquido y se diluyó 1:100 en acetonitrilo al 10 %. Las cantidades de DON y Acetil-DON de las muestras se analizaron por HPLC-EM/EM y los resultados se usaron para calcular la inhibición de la producción de DON/AcDON por comparación con un control sin compuesto.

La HPLC-EM/EM se realizó con los siguientes parámetros:

Modo de ionización: ESI negativa.

Tensión de ionización por pulverización: -4500 V.

35 Temperatura del gas de pulverización: 500 °C.

Potencial de desagrupación: -40 V.

Energía de colisión: -22 eV.

Gases colisión: N<sub>2</sub>.

Traza de MRM: 355,0 > 264,9; tiempo de residencia 150 ms.

40 Columna de HPLC: Waters Atlantis T3 (unión trifuncional C18, completamente protegida).

Tamaño de partícula: 3 mm.

Tamaño de la columna: 50 x 2 mm.

Temperatura: 40 °C

Disolvente A: agua/NH<sub>4</sub>OAc 2,5mM + 0,05 % de CH<sub>3</sub>COOH (v/v).

45 Disolvente B: metanol/NH<sub>4</sub>OAc 2,5mM + 0,05 % de CH<sub>3</sub>COOH (v/v).

Flujo: 400 µl/min.

Volumen de inyección: 11 µl.

## ES 2 689 110 T3

Gradiente:

Tiempo [min]	% de A	% de B
0	100	0
0,75	100	0
1,5	5	95
4	5	95
5	100	0
10	100	0

### Ejemplos para la inhibición de la producción de DON/AcDON

5 Los compuestos que se enumeran a continuación mostraron una actividad > 80 % de inhibición de DON/AcDON a 50  $\mu$ M. La inhibición del crecimiento de *Fusarium graminearum* en estos ejemplos varió de un 55 a un 100 % a 50  $\mu$ M.

N.º de Ej.	Inhibición de DON/AcDON en %	Inhibición del crecimiento de <i>Fusarium graminearum</i> en %
1	98	90
2	100	57
3	98	57
4	99	69
5	100	62
9	100	100
10	100	95
14	100	95
22	100	99
24	94	91
28	99	94
35	99	100
39	99	89
40	99	85
43	100	89
45	100	78
51	100	90
53	100	79
55	100	100
57	100	76
62	99	86
64	98	83
69	96	83
70	90	76
72	100	77

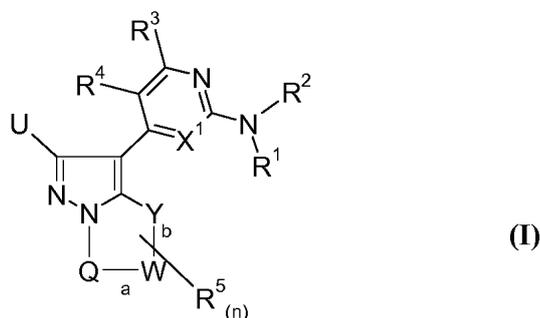
ES 2 689 110 T3

(continuación)

<b>N.º de Ej.</b>	<b>Inhibición de DON/AcDON en %</b>	<b>Inhibición del crecimiento de <i>Fusarium graminearum</i> en %</b>
73	100	83
75	100	88
77	100	91
80	100	
82	100	100
85	99	
86	99	100
88	70	55
92	99	
95	97	77
101	100	93
105	99	83
106	95	65

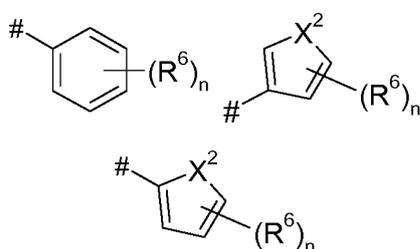
## REIVINDICACIONES

1. Derivados de heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I)



en la que

5 U representa estructuras de fórmula general



X<sup>1</sup> representa C-H,

X<sup>2</sup> representa S u O,

10 Y representa O o N, estando N opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup>,

W representa C o N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo que consiste en R<sup>5</sup> o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble con la condición de que "a" y "b" representen un enlace sencillo si W es igual a O,

15 "a" represente un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si, y "b" represente un enlace sencillo si Y es igual a O, n es 0, 1, 2, 3 o 4

Q representa C, C-C, C-Si o C=C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo que consiste en R<sup>5</sup>,

20 R<sup>1</sup> representa formamido, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoilo, 3-metilbutanoilo, 3,3-dimetilbutanoilo, metoxiacetilo, (2-metoxietoxi)acetilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, cianoacetilo, lactoilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, (metilsulfanil)acetilo, 2-(4-clorofenoxi)propanoilo, fenilacetilo, 2-fenilpropanoilo, 2-(4-fluorofenil)propanoilo, 2-(3-fluorofenil)propanoilo, 3-fenilpropanoilo, 3-(4-clorofenil)propanoilo, 2-(2-fluorofenil)propanoilo, ciclopentilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, (1-clorociclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonilo, (2-fenilciclopropil)carbonilo, metacrililo, 3-metilbut-2-enoilo, 4-metilpent-3-enoilo, benzoilo, 4-fluorobenzoilo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahydrofurano-2-ilcarbonilo, tetrahydrofurano-3-ilcarbonilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo

o

30 R<sup>1</sup> representa 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, 2-propilpentanoilo, 1,3-ditioan-2-ilcarbonilo, (2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonilo, ciclohex-1-en-1-ilacetilo, (5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonilo, 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoilo, 2-[(isopropilidenamino)oxi]propanoilo, (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)carbonilo, 5-oxohexanoilo, (1-metilciclopropil)carbonilo, [(isopropilidenamino)oxi]acetilo, 1H-pirazol-1-ilacetilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilacetilo, (1-metilciclopropil)carbonilo, (5-metil-1,3-dioxan-5-il)carbonilo, (1-cianociclopropil)carbonilo, tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilcarbonilo, 1,1'-bi(ciclopropil)-1-ilcarbonilo, (3S)-3-metilpentanoilo, (3R)-3-metilpentanoilo, 3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoilo, (4-oxociclohexil)carbonilo, ciclopent-3-en-1-ilcarbonilo, 2-metil-3-furoilo, 2,4-dimetilhexanoilo, (2-cloro-2-fluorociclopropil)carbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoilo, (5-fluoropiridin-3-il)carbonilo, 2-fluoropropanoilo, (3-oxociclopropil)carbonilo, (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonilo

40 opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>2</sup> representa H, metilo, metilsulfanilo, metoximetilo, difluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo,

ciclopropilcarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo  
opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

5 R<sup>3</sup> representa H, F, Cl, metilo,

R<sup>4</sup> representa H, F, Cl, metilo,

R<sup>5</sup> representa como sustituyente para C: H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo que consiste en OH, F, Cl, ciano

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

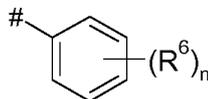
o representa acetilo, propionilo, isobutirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo

15 R<sup>6</sup> representa H, Cl, F, metilo, etilo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo,

y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

2. El heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

U representa estructuras de fórmula general



20 X<sup>1</sup> representa C-H,

Y representa O,

W representa C que está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo que consiste en R<sup>5</sup>,

a y b representan un enlace sencillo,

25 n es 0, 1 o 2,

Q representa C o C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo que consiste en R<sup>5</sup>,

30 R<sup>1</sup> representa acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoilo, 3-metilbutanoilo, lactoilo, fenilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, tetrahydrofurano-3-ilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonilo, 3-fenilpropanoilo, 2-fenilpropanoilo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, 5-oxohexanoilo, (1-metilciclopropil)carbonilo, (4-oxociclohexil)carbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoilo, 2-fluoropropanoilo,

35 R<sup>2</sup> representa H, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo,

R<sup>3</sup> representa H,

R<sup>4</sup> representa H, F,

R<sup>5</sup> representa H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, haloalquilo, cianoalquilo,

R<sup>6</sup> representa H, F

40 y también las sales agroquímicamente activas del mismo.

3. Una composición para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales y que producen micotoxinas, **caracterizada porque** comprende al menos un heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, además de diluyentes y/o tensioactivos.

45 4. Uso no medicinal de heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 para controlar microorganismos indeseados y para reducir micotoxinas en plantas y partes de plantas.

5. Un procedimiento para controlar microorganismos indeseados y para reducir micotoxinas en plantas y partes de plantas, **caracterizado porque** el heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 se aplica a los microorganismos y/o su hábitat.

50 6. Un procedimiento de preparación de composiciones para controlar hongos fitopatógenos perjudiciales y que producen micotoxinas, **caracterizado porque** el heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 se mezcla con diluyentes y/o tensioactivos.

7. Uso de heterociclipiridinilpirazol de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 para el tratamiento de plantas transgénicas.