

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 241**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A01N 43/653 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2016 PCT/US2016/032877**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16187201**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2016 E 16797145 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3297998**

54 Título: **Compuestos antifúngicos**

30 Prioridad:

18.05.2015 US 201562163106 P

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

29.07.2020

73 Titular/es:

**VIAMET PHARMACEUTICALS (NC), INC. (100.0%)
4505 Emperor Boulevard, Suite 300
Durham, NC 27703, US**

72 Inventor/es:

**HOEKSTRA, WILLIAM, J.;
YATES, CHRISTOPHER, M.;
SCHOTZINGER, ROBERT, J.;
LOSO, MICHAEL, R.;
GUSTAFSON, GARY, D.;
SULLENBERGER, MICHAEL, T.;
STEWART, KIMBERLY;
DELGADO, JAVIER y
WANG, XUELIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 776 241 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antifúngicos

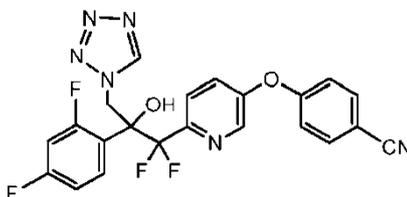
Introducción

5 La presente invención se refiere a compuestos antifúngicos. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones agrícolas que los comprenden, y a su uso en el tratamiento y el control de enfermedades o trastornos fúngicos en la agricultura.

Antecedentes de la invención

10 Los fungicidas son compuestos, de origen natural o sintético, que actúan protegiendo y curando las plantas contra el daño provocado por hongos agrícolamente relevantes. En general, ningún fungicida individual es útil en todas las situaciones y, como consecuencia, existe una necesidad de nuevos agentes fungicidas que puedan tener mejor rendimiento, ser más fáciles de usar y/o ser más rentables.

15 La patente de EE. UU. Nº 8.748.461 describe una serie de compuestos fungicidas que actúan como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de la actividad de metaloenzimas. Un compuesto particular desvelado en la patente de EE. UU. Nº 8.748.461 es 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-iloxi)benzocnitrilo (Ejemplo 5 del documento de patente US 8.748.461), cuya estructura se muestra a continuación.



Ejemplo 5 del documento de patente US 8.748.461

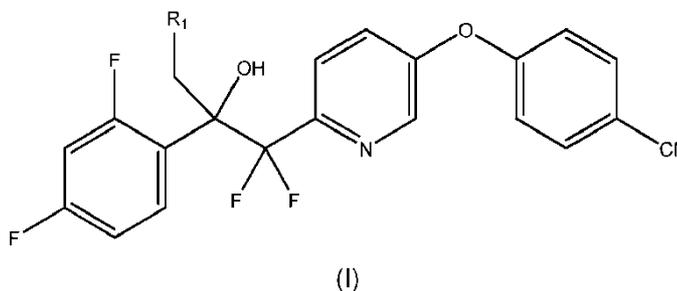
20 A pesar de los prometedores compuestos descritos en la patente de EE. UU. Nº 8.748.461, todavía sigue existiendo una necesidad de compuestos antifúngicos que demuestren actividad fungicida mejorada contra hongos agrícolamente relevantes (por ejemplo, actividad fungicida mejorada contra la escaldadura del trigo provocada por *Septoria tritici*).

Además, existe una necesidad de compuestos antifúngicos que posean propiedades fisicoquímicas favorables (por ejemplo, buena solubilidad en agua y un valor del coeficiente de reparto (Log D) favorable).

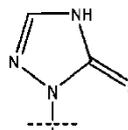
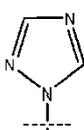
25 Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que traten una o más de las necesidades anteriores.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde R₁ es un grupo seleccionado de una de las fórmulas (II) o (III) mostradas a continuación:



30

o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición agrícola que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, y uno o más excipientes agrícolamente aceptables.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, en donde el método es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos fúngicos en o sobre una planta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos fúngicos en o sobre una planta.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad fúngica o trastorno, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, en donde el método es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad fúngica o trastorno en o sobre una planta.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para su uso en inhibir la actividad metaloenzimática en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para inhibir la actividad metaloenzimática en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de inhibición de la actividad metaloenzimática en o sobre una planta, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento. Adecuadamente, el método es un método de inhibición de la actividad metaloenzimática en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para su uso en inhibir la actividad de lanosterol desmetilasa (CYP51) en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para inhibir la actividad de lanosterol desmetilasa (CYP51) en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de inhibición de la actividad de lanosterol desmetilasa (CYP51) en o sobre una planta, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento. Adecuadamente, el método es un método de inhibición de la actividad de lanosterol desmetilasa (CYP51) en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

La presente invención proporciona además un método de síntesis de un compuesto, o un sal, solvato, o hidrato aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal, solvato, o hidrato aceptable del mismo, obtenible por, u obtenido por, o directamente obtenido por un método de síntesis como se define en el presente documento.

5

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los siguientes significados expuestos a continuación.

10 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" un trastorno engloba prevenir, mejorar, mitigar y/o manejar el trastorno y/o las condiciones que pueden provocar el trastorno. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método de alivio o reducción de una enfermedad y/o sus síntomas relacionados. Según la presente invención, "tratar" incluye prevenir, bloquear, inhibir, atenuar, proteger contra, modular, revertir los efectos de y reducir la aparición de, por ejemplo, los efectos perjudiciales de un trastorno.

15 El término "administración" o "administrar" incluyen vías de introducción del (de los) compuesto(s) en la planta para realizar su función prevista.

Como se usa en el presente documento, "inhibir" engloba prevenir, reducir y detener la progresión. Obsérvese que la "inhibición de enzimas" (por ejemplo, inhibición de metaloenzimas) se distingue y describe a continuación.

20 El término "modular" se refiere a aumentar o disminuir la actividad de una enzima en respuesta a exposición a un compuesto de la invención.

25 Los términos "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refieren a material que está sustancialmente o esencialmente libre de componentes que normalmente lo acompañan como se encuentra en su estado nativo. La pureza y homogeneidad normalmente se determinan usando técnicas de química analítica tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alta resolución. Particularmente, en realizaciones, el compuesto es al menos 85 % puro, más preferentemente al menos 90 % puro, más preferentemente al menos 95 % puro, y lo más preferentemente al menos 99 % puro.

El término "cantidad terapéuticamente o agrícolamente eficaz" se refiere a esa cantidad del compuesto que se administra suficientemente para prevenir el desarrollo o aliviar de algún modo uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que está tratándose.

30 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del componente de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su componente de imagen especular.

El término "diaestereómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de disimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

35 El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina una "mezcla racémica" o un "racemato."

El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

40 En toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" se usan en un sentido no excluyente, excepto donde el contexto requiera de otro modo.

45 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor, pretende englobar variaciones de, en algunas realizaciones $\pm 20\%$, en algunas realizaciones $\pm 10\%$, en algunas realizaciones $\pm 5\%$, en algunas realizaciones $\pm 1\%$, en algunas realizaciones $\pm 0,5\%$, y en algunas realizaciones $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los métodos desvelados o emplear las composiciones desveladas.

50 El uso de la palabra "inhibidor" en el presente documento pretende significar una molécula que presenta actividad para inhibir una metaloenzima. Por "inhibir" en el presente documento se indica reducir la actividad de una metaloenzima, en comparación con la actividad de una metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución en la actividad metaloenzimática de al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos

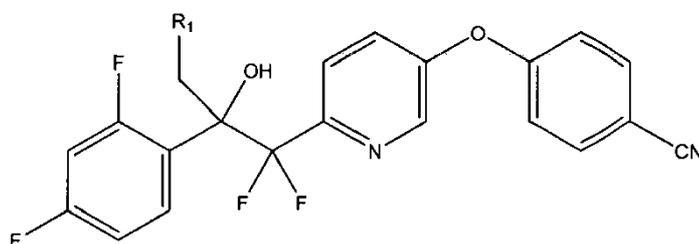
aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 %. En otras realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad metaloenzimática de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 %, o aproximadamente 75 % al 100 %. En algunas realizaciones, inhibir significa una

5 disminución en la actividad metaloenzimática de aproximadamente 95 % a 100 %, por ejemplo, una disminución en la actividad de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %. Dicha disminución se puede medir usando una variedad de técnicas que serían reconocibles por un experto en la técnica. Se describen más adelante ensayos particulares para medir la actividad individual.

10 Se usan indistintamente referencias a "compuestos de la invención" o "compuestos descritos en el presente documento" para referirse a compuestos de la fórmula I definidos en el presente documento.

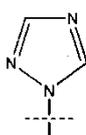
Compuestos de la invención

Como se ha expuesto previamente, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) mostrado a continuación:

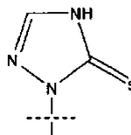


(I)

15 en donde R₁ es un grupo seleccionado de una de las fórmulas (II) o (III) mostradas a continuación:



(II)



(III)

o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo.

En la definición del grupo R₁ anterior, el símbolo ----- indica el punto unión del grupo R₁ hasta el grupo -CH₂- en el compuesto de la fórmula (I) mostrado anteriormente.

20 En una realización, el grupo R₁ es un grupo de la fórmula (II), es decir, el compuesto es: 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo.

25 En una realización, el grupo R₁ es un grupo de la fórmula (III), es decir, el compuesto es: 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tio-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo.

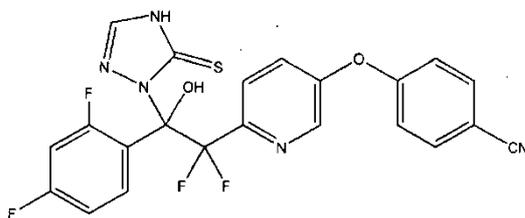
En comparación con el compuesto del Ejemplo 5 descrito en la patente de EE. UU. N° 8.748.461, (4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo), los compuestos descritos en los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención demuestran actividad fungicida mejorada contra los hongos responsables de la escaldadura del trigo (*Septoria tritici*).

30 Además, los compuestos de la presente invención poseen buena solubilidad en agua y valores favorables del coeficiente de reparto (Log D).

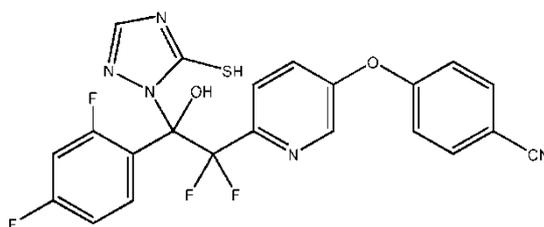
35 Los compuestos de la invención también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en donde la rotación del enlace se restringe alrededor de ese enlace particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo o un doble enlace. Por consiguiente, cualquier isómero *cis/trans* y *E/Z* se incluye explícitamente en la presente invención.

Los compuestos de la invención también puede estar presentes en múltiples formas tautómeras. Donde existen una o más formas tautómeras, la invención incluye explícitamente todas aquellas formas tautómeras de los compuestos descritos en el presente documento, aún cuando solo se pueda representar una única forma tautómera. Por ejemplo,

los compuestos de la invención en los que R₁ es de la fórmula (III) pueden existir en diferentes formas tautómeras y referencias a los compuestos de la invención incluyen todas aquellas formas. Las formas tautómeras del compuesto en el que R₁ es de la fórmula (III) se muestran en las fórmulas (IV) y (V) mostradas a continuación.



(IV)



(V)

Los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas isoméricas. Todas las formas isoméricas de los compuestos de la invención se incluyen explícitamente en la presente invención.

El término "isómeros" o "formas isoméricas" pretende incluir diaestereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros estructurales, isómeros rotacionales, tautómeros, y similares. Para compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, por ejemplo, compuestos quirales, los métodos de la invención se pueden llevar a cabo con un compuesto enantioméricamente enriquecido, un racemato, o una mezcla de diaestereómeros.

Los compuestos enantioméricamente enriquecidos preferidos tienen un exceso enantiomérico de 50 % o más, más preferentemente el compuesto tiene un exceso enantiomérico de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 % o más. En realizaciones preferidas, se prefiere un enantiómero individual o diaestereómero de un compuesto quiral de la invención en el tratamiento de una enfermedad en una planta.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas cristalinas o polimórficas. Todas las formas cristalinas y los polimorfos de los compuestos de la invención se incluyen explícitamente en la presente invención.

La presente invención también engloba extractos y fracciones que comprenden los compuestos de la invención.

Una sal aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico.

También se debe entender que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas, así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención engloba todas aquellas formas solvatadas que poseen actividad fungicida.

Los compuestos de la invención que contienen una función amina adecuada también pueden formar N-óxidos. Una referencia en el presente documento a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Donde un compuesto contiene varias funciones amina, se puede oxidar uno o más de un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar por tratamiento de la amina correspondiente con un agente de oxidación tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4^a Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden preparar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

Síntesis

La presente invención proporciona además un método de síntesis de un compuesto, o una sal o solvato aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

5 Los compuestos de la invención se pueden preparar por cualquier medio adecuado conocido en la técnica de la síntesis orgánica. Por ejemplo, un experto en la técnica será capaz de sintetizar el compuesto siguiendo los ejemplos descritos en el presente documento y/o por adaptación apropiada de las técnicas de síntesis descritas en la patente de EE. UU. N^o. 8.748.461.

10 Se conocen en la técnica métodos de optimización de las condiciones de reacción, si fuera necesario minimizar los subproductos de competición. La optimización de la reacción y el aumento de escala pueden utilizar ventajosamente equipo de síntesis en paralelo de alta velocidad y microrreactores controlados por ordenador (por ejemplo, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2^a Edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnisch, K et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 406; y referencias en su interior). El experto puede determinar esquemas de reacción y protocolos adicionales usando software de base de datos consultable por estructura disponible comercialmente, por ejemplo, SciFinder[®] (división Chemical Abstracts Service (CAS[®]) de la American Chemical Society) y CrossFire Beilstein[®] (Elsevier MDL), o por búsqueda apropiada de claves usando un motor de búsqueda de internet tal como Google[®] o bases de datos de palabras claves tales como la base de datos de textos de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Estados Unidos.

20 También se debe entender que todas las condiciones de reacción descritas en los ejemplos adjuntos, que incluyen la elección de disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de procesamiento, se pueden modificar o adaptar según convenga por un experto en la técnica.

También se entiende por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y condiciones de reacción utilizados.

25 Los materiales de partida necesarios se pueden obtener comercialmente o mediante procedimientos convencionales de química orgánica. La preparación de materiales de partida relevantes se describe en la sección adjunta de Ejemplos. Alternativamente, se pueden obtener materiales de partida necesarios por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

30 Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos en el presente documento, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, se puede desear proteger ciertos grupos de sustituyentes para prevenir su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuándo se requiere dicha protección, y cómo se pueden poner en su sitio dichos grupos protectores, y después retirar.

35 Para ejemplos de grupos protectores véase uno de los muchos textos generales sobre la materia, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto según convenga para la retirada del grupo protector en cuestión, siendo dichos métodos elegidos para efectuar la retirada del grupo protector con la mínima perturbación de grupos en cualquier parte en la molécula.

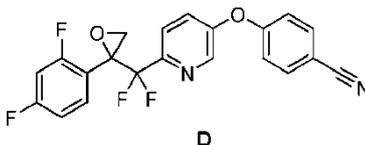
Así, si ciertos reactantes incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, se puede desear proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

40 Se conocen en la técnica los ácidos adecuados y las bases útiles en los métodos en el presente documento. Los catalizadores de ácido son cualquier ácido químico, que puede ser inorgánico (por ejemplo, ácidos clorhídricos, sulfúricos, nítricos, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos pueden ser útiles en o cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier producto químico básico, que puede ser inorgánico (por ejemplo, bicarbonato sódico, hidróxido potásico) u orgánico (por ejemplo, trietilamina, piridina) en la naturaleza. Las bases pueden ser útiles en o cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

50 Los agentes alquilantes son cualquier reactivo que sea capaz de efectuar la alquilación del grupo funcional en cuestión (por ejemplo, átomo de oxígeno de un alcohol, átomo de nitrógeno de un grupo amino). Se conocen en la técnica agentes alquilantes, que se incluyen en las referencias citadas en el presente documento, e incluyen haluros de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro o cloruro de bencilo), sulfatos de alquilo (por ejemplo, sulfato de metilo), u otras combinaciones de grupos salientes de grupo alquilo conocidas en la técnica.

55 Los grupos salientes son cualquier especie estable que se pueda desprender de una molécula durante una reacción (por ejemplo, reacción de eliminación, reacción de sustitución) y se conocen en la técnica, que incluye en las referencias citadas en el presente documento, e incluyen haluros (por ejemplo, I-, Cl-, Br-, F-), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, -OMe, -O-t-Bu), aniones aciloxi (por ejemplo, -OAc, -OC(O)CF₃), sulfonatos (por ejemplo, mesilo, tosilo), acetamidas (por ejemplo, -NHC(O)Me), carbamatos (por ejemplo, N(Me)C(O)Ot-Bu), fosfonatos (por ejemplo, -OP(O)(OEt)₂), agua o alcoholes (condiciones próticas), y similares.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I) en la que R₁ es un grupo de la fórmula (II), comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de la fórmula D:



5 con 1*H*-1,2,4-triazol en presencia de una base y un disolvente adecuado.

Se puede usar cualquier base adecuada en la reacción. En una realización, la base es carbonato de potasio.

Se puede usar cualquier disolvente adecuado en la reacción. En una realización, el disolvente es sulfóxido de dimetilo.

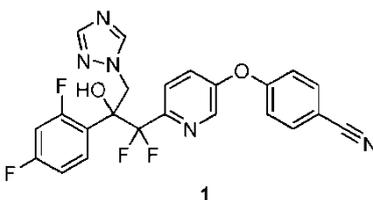
Un experto en la técnica será capaz de seleccionar una temperatura adecuada para uso para esta reacción. En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 15 a 60 °C.

10 La reacción se lleva a cabo adecuadamente en una atmósfera inerte.

Los compuestos de la fórmula D se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso de síntesis de un compuesto de la fórmula (I) en la que R₁ es un grupo de la fórmula (III), comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de la fórmula 1 mostrado a continuación:

15



con azufre en presencia de un disolvente adecuado.

Se puede usar cualquier disolvente adecuado en la reacción. En una realización, el disolvente es N-metil-2-pirrolidinona.

20 Un experto en la técnica será capaz de seleccionar una temperatura adecuada para usar en esta reacción. En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 50 a 200 °C.

La reacción se lleva a cabo adecuadamente en una atmósfera inerte.

Composiciones agrícolas

25 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular en sales de adición de ácido agrícolamente aceptables. A modo de un ejemplo no limitante, una función amina puede formar sales con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroximetanosulfónico e hidroxietanosulfónico.

30 Además, a modo de un ejemplo no limitante, una función ácido puede formar sales que incluyen las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y las derivadas de amoníaco y aminas. Los ejemplos de cationes preferidos incluyen sodio, potasio, y magnesio.

35 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular en derivados de sal. A modo de un ejemplo no limitante, se puede preparar un derivado de sal poniendo en contacto una base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. Se puede regenerar una base libre tratando la sal con una disolución de base acuosa diluida adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso diluido (NaOH), carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato sódico. Como un ejemplo, en muchos casos, un pesticida, tal como 2,4-D, se hace más soluble en agua convirtiéndolo en su sal de dimetilamina.

Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y las derivadas de amoníaco y aminas. Los cationes preferidos incluyen cationes sodio, potasio, magnesio y amonio de la fórmula:

40 $R^9R^{10}R^{11}R^{12}N^+$

en donde R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ o fenilo, a condición de que R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² sean estéricamente compatibles. Además, dos cualesquiera de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² juntos pueden representar un resto difuncional alifático que contiene uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o de azufre. Se pueden preparar sales de los compuestos de la fórmula (I) por tratamiento de los compuestos de la fórmula (I) con un hidróxido metálico, tal como hidróxido sódico, con una amina, tal como amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metil-tiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina, o bencilamina, o con un hidróxido de tetraalquilamonio, tal como hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de colina. Las sales de amina son formas frecuentemente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) debido a que son solubles en agua y se prestan a sí mismas a la preparación de composiciones herbicidas de base agua deseables.

Preferentemente, los compuestos de la presente divulgación se aplican en forma de una composición o formulación agrícola, que comprende uno o más de los compuestos de la fórmula (I), o una sal, solvato o hidrato de la misma, con un excipiente o vehículo agrícola o fitológicamente aceptable.

Las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, en forma de disoluciones acuosas directamente pulverizables, polvos, suspensiones, también suspensiones o dispersiones acuosas, aceitosas y otras altamente concentradas, emulsiones, dispersiones de aceite, pastas, polvos, materiales para extender o gránulos, por medio de pulverización, atomización, espolvoreado, extensión o vertido.

La presente divulgación contempla todos los vehículos por los que uno o más de los compuestos se pueden formular para la administración y uso como fungicida. Normalmente, las formulaciones se aplican como suspensiones o emulsiones acuosas. Las formas de uso acuosas se pueden preparar a partir de concentrados en emulsión, suspensiones, pastas, polvos humectables o gránulos dispersables en agua añadiendo agua. Para preparar las emulsiones, pastas o dispersiones de aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, se pueden homogeneizar en agua por medio de agente humectante, agente de adhesividad, dispersante o emulsionante. Sin embargo, también es posible preparar concentrados compuestos de sustancia activa, agente humectante, agente de adhesividad, dispersante o emulsionante y, si es apropiado, disolvente o aceite, y estos concentrados son adecuados para dilución con agua.

Los polvos humectables, que pueden ser compactados para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de uno o más de los compuestos de la fórmula (I), un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del compuesto en el polvo humectable puede ser desde aproximadamente 10 por ciento hasta aproximadamente 90 por ciento en peso basado en el peso total del polvo humectable, más preferentemente aproximadamente 25 por ciento en peso a aproximadamente 75 por ciento en peso. En la preparación de formulaciones en polvo humectable, los compuestos pueden ser combinados con cualquier sólido finamente dividido, tal como propilita, talco, caliza, yeso, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados, o similares. En dichas operaciones, el vehículo y tensioactivos finamente divididos se mezclan normalmente con el (los) compuesto(s) y se muelen.

Se pueden preparar gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, uniendo los principios activos (por ejemplo, compuestos en el presente documento) a vehículos sólidos. Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como sílices, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, caliza, cal, caliza, tronco, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, material sintético molido, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa u otros vehículos sólidos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular como pastillas, cápsulas, sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones, aceites, gránulos o polvos finos habituales, que son adecuados para administración a plantas, campos u otras áreas agrícolas. En realizaciones preferidas, la preparación comprende entre 1 y 95 % (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %) de un compuesto de la presente invención en un vehículo o diluyente. Las composiciones delineadas en el presente documento incluyen los compuestos de las fórmulas delineadas en el presente documento, así como agentes agrícolas adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para controlar (por ejemplo, modular, inhibir) una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas.

En un enfoque, se proporciona un compuesto de la presente invención en una formulación encapsulada (líquida o polvo). Los materiales adecuados específicos para su uso en materiales de cápsula incluyen, pero no se limitan a, partículas o sustratos porosos tales como sílice, perlita, talco, arcilla, pirofilita, tierra de diatomeas, gelatina y geles, polímeros (por ejemplo, poliurea, poliuretano, poliamida, poliéster, etc.), partículas poliméricas, o celulosa. Estos incluyen, por ejemplo, fibras huecas, tubos o conductos huecos o que liberan un compuesto especificado en el presente documento a través de las paredes, tubo capilar que libera el compuesto fuera de una abertura en el tubo, bloques poliméricos de diferentes formas, por ejemplo, tiras, bloques, pastillas, discos, que liberan el compuesto fuera de la matriz de polímero, sistemas de membrana que retienen el compuesto dentro de un recipiente impermeable y lo liberan a través de una membrana permeable medida, y combinaciones de los anteriores. Los ejemplos de dichas composiciones de dispersión son laminados de polímero, pellas de poli(cloruro de vinilo), y microcapilares.

Los procesos de encapsulación se clasifican normalmente como químicos o mecánicos. Los ejemplos de procesos químicos para la encapsulación incluyen, pero no se limitan a, coacervación compleja, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización *in situ*, secado en líquido, gelificación térmica e iónica en medios líquidos, desolvatación en medios líquidos, procesos químicos basados en almidón, atrapamiento en ciclodextrinas y formación de liposomas. Los ejemplos de procesos mecánicos para la encapsulación incluyen, pero no se limitan a, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensiones rotacional o en disco giratorio, encapsulación por chorro anular, polimerización en la interfase líquido-gas o sólido-gas, evaporación de disolvente, extrusión a presión o pulverización en baño de extracción de disolvente.

También son adecuadas microcápsulas para la liberación a largo plazo del compuesto activo en la presente invención. Las microcápsulas son partículas pequeñas que contienen un material de núcleo o principio activo rodeado por un recubrimiento o envoltura. El tamaño de la microcápsula normalmente varía desde 1 hasta 1000 micrómetros, siendo las cápsulas más pequeñas de 1 micrómetro clasificadas como nanocápsulas y las cápsulas más grandes de 1000 micrómetros como macrocápsulas. La carga del núcleo normalmente varía desde 0,1 hasta 98 por ciento en peso. Las microcápsulas pueden tener una variedad de estructuras (núcleo/envoltura continua, multinuclear, o monolítica) y tener formas irregulares o geométricas.

En otro enfoque, el compuesto de la presente invención se proporciona en un sistema de administración basado en aceite. Los sustratos de liberación de aceite incluyen aceites vegetales y/o minerales. En una realización, el sustrato también contiene un agente tensioactivo que convierte la composición en fácilmente dispersable en agua; dichos agentes incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, y similares.

Los compuestos de la invención también se pueden proporcionar como emulsiones. Las formulaciones en emulsión se pueden encontrar como agua en aceite (w/o) o aceite en agua (o/w). El tamaño de gotita puede variar desde la escala de nanómetros (dispersión coloidal) hasta varios cientos de micrómetros. Normalmente se incorporan una variedad de tensioactivos y espesantes en la formulación para modificar el tamaño de las gotitas, estabilizar la emulsión, y modificar la liberación.

Los concentrados emulsionables de los compuestos de la fórmula (I) pueden comprender una concentración conveniente, tal como desde aproximadamente 10 por ciento en peso hasta aproximadamente 50 por ciento en peso del compuesto, en un líquido adecuado, basado en el peso total del concentrado. Los compuestos se pueden disolver en un vehículo inerte, que es o un disolvente miscible en agua o una mezcla de disolventes inmiscibles en agua, y emulsionantes. Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para formar mezclas para pulverización en forma de emulsiones de aceite en agua. Los disolventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente las porciones naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición del petróleo tales como nafta aromática pesada. También se pueden usar otros disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes terpénicos, que incluyen derivados de colofonia, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos, tales como 2-etoxietanol.

Los emulsionantes que pueden ser ventajosamente empleados en el presente documento se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica e incluyen diversos emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, o una mezcla de dos o más emulsionantes. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos útiles en preparar los concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y productos de condensación de alquil y arilfenoles, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como los alquifenoles etoxilados y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o polioxialquilenos. Los emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de amina grasa. Los emulsionantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, calcio) de ácidos alquilarilsulfónicos, sales solubles en aceite o éteres de poliglicol sulfatados, y sales apropiadas de éter de poliglicol fosfatado.

Los líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear en la preparación de los concentrados emulsionables de los compuestos de la presente invención son los líquidos aromáticos, tales como xileno, fracciones de propilbenceno; o fracciones de naftaleno mixtas, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como ftalato de dioctilo; queroseno; dialquilamidas de diversos ácidos grasos, particularmente las dimetilamidas de glicoles grasos y derivados de glicol tales como el *n*-butil éter, etil éter o metil éter de dietilenglicol, el metil éter de trietilenglicol, fracciones o hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral, disolventes aromáticos, aceites parafínicos, y similares; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; ésteres de los aceites vegetales anteriores; y similares. También se pueden emplear mezclas de dos o más líquidos orgánicos en la preparación del concentrado emulsionable. Los líquidos orgánicos incluyen xileno, y fracciones de propilbenceno, siendo el xileno el más preferido en algunos casos. Los agentes dispersantes tensioactivos normalmente se emplean en formulaciones líquidas y en una cantidad de desde 0,1 hasta 20 por ciento en peso basado en el peso combinado del agente dispersante con uno o más de los compuestos. Las formulaciones también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores del crecimiento de las plantas y otros compuestos biológicamente activos usados en la agricultura.

- Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de uno o más compuestos insolubles en agua de la fórmula (I), dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 por ciento en peso, basado en el peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan triturando finamente uno o más de los compuestos, y mezclando vigorosamente el material triturado en un
- 5 vehículo que comprende agua y tensioactivos elegidos de los mismos tipos tratados anteriormente. También se pueden añadir otros componentes, tales como las sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. Es frecuentemente más eficaz triturar y mezclar al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa y homogeneizarla en un instrumento tal como un molino de arena, molino de bolas, u homogeneizador de tipo pistón.
- 10 Las emulsiones acuosas comprenden emulsiones de uno o más principios pesticidamente activos insolubles en agua emulsionados en un vehículo acuoso a una concentración normalmente en el intervalo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 por ciento en peso, basado en el peso total de la emulsión acuosa. Si el principio pesticidamente activo es un sólido, se debe disolver en un disolvente inmiscible en agua adecuado antes de la preparación de la emulsión acuosa. Las emulsiones se preparan emulsionando el principio pesticidamente activo
- 15 líquido o disolución inmiscible en agua del mismo en un medio acuoso normalmente con inclusión de tensioactivos que ayudan en la formación y la estabilización de la emulsión como se ha descrito anteriormente. Esto se realiza frecuentemente con la ayuda de mezcla vigorosa proporcionada por mezcladores u homogeneizadores de alto cizallamiento.
- Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden aplicar como formulaciones granulares, que son particularmente
- 20 útiles para aplicaciones a la tierra. Las formulaciones granulares contienen, en general, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 por ciento en peso, basado en el peso total de la formulación granular del (de los) compuesto(s), dispersados en un vehículo inerte que consiste completamente o en gran parte en material inerte gruesamente dividido tal como atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia barata similar. Dichas formulaciones se preparan normalmente disolviendo los compuestos en un disolvente adecuado y aplicándolo a un
- 25 vehículo granular que se ha premoldeado al tamaño de partículas apropiado, en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3 mm. Un disolvente adecuado es un disolvente en el que el compuesto es sustancialmente o completamente soluble. Dichas formulaciones también se pueden preparar fabricando una masa o pasta del vehículo y el compuesto y disolvente, y machacando y secando para obtener la partícula granular deseada.
- Alternativamente, los compuestos de la invención también se pueden formular en una pastilla sólida y comprenden (y
- 30 preferentemente consisten esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferentemente de base vegetal), un edulcorante y un principio activo útil en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. En una realización, la invención proporciona una pastilla sólida y comprende (y preferentemente consiste esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferentemente de base vegetal), un edulcorante y un principio activo (por ejemplo, compuesto de la presente
- 35 invención o combinaciones o derivados de los mismos) útiles en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. Las pastillas normalmente contienen aproximadamente 4-40 % (por ejemplo, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %) en peso de un aceite (por ejemplo, aceite vegetal, tal como aceites de maíz, girasol, cacahuete, oliva, semilla de uva, tung, nabo, soja, semilla de algodón, nuez, palma, ricino, chufa, avellana, aguacate, sésamo, piñón de Indias, cacao, semilla de lino, colza, y de canola y sus derivados hidrogenados); aceites
- 40 derivados de petróleo (por ejemplo, parafinas y vaselina), y otros hidrocarburos inmiscibles con agua (por ejemplo, parafinas). Las pastillas contienen además desde aproximadamente 5-40 % (por ejemplo, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %) en peso de un material de proteína/hidrato de carbono basado en vegetal. El material contiene tanto una porción de hidrato de carbono (por ejemplo, derivada de granos de cereal, tales como trigo, centeno, cebada, avena, maíz, arroz, mijo, sorgo, alpiste, trigo sarraceno, alfalfa, mielga, harina de maíz, harina de soja, harina de grano, trigo molino,
- 45 salvado de trigo, harina de gluten de maíz, harina de algas, levadura secada, judías, arroz) como una porción de proteína.
- Opcionalmente, se pueden usar diversos excipientes y aglutinantes para ayudar con la administración del principio activo o para proporcionar la estructura apropiada a la pastilla. Los excipientes y aglutinantes preferidos incluyen
- 50 lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de los mismos.
- Se pueden preparar polvos que contienen los compuestos de la fórmula (I) mezclando íntimamente uno o más de los compuestos en forma de polvo con un vehículo agrícola en polvo adecuado, tal como, por ejemplo, caolín arcilla, roca volcánica molida, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 por ciento en peso de los compuestos, basado en el peso total del polvo.
- 55 Las formulaciones pueden contener además tensioactivos adyuvantes para potenciar la deposición, humectación y penetración de los compuestos sobre el cultivo y organismo objetivo. Estos adyuvante tensioactivos se pueden emplear opcionalmente como un componente de formulación o como una mezcla en tanque. La cantidad de adyuvante tensioactivo normalmente variará desde 0,01 hasta 1,0 por ciento en volumen, basado en un volumen de agua de pulverización, preferentemente 0,05 a 0,5 por ciento en volumen. Los tensioactivos adyuvantes adecuados incluyen,
- 60 pero no se limitan a, nonilfenoles etoxilados, alcoholes sintéticos o naturales etoxilados, sales de los ésteres o ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas, combinaciones de tensioactivos con aceites

minerales o vegetales, concentrado de aceite de cultivo (aceite mineral (85 %) + emulsionantes (15 %)); etoxilato de nonilfenol; sal de bencilcocoalquildimetilamonio cuaternario; mezcla de hidrocarburo de petróleo, ésteres alquílicos, ácido orgánico y tensioactivo aniónico; alquil C₉-C₁₁-poliglucósido; etoxilado de alcohol fosfatado; etoxilato de alcohol (C₁₂-C₁₆) primario natural; copolímero de bloque de OE-OP de di-sec-butilfenol; tapón de polisiloxano-metilo; etoxilato de nonilfenol + urea nitrato de amonio; aceite de semilla metilada emulsionada; etoxilato de alcohol tridecílico (sintético) (8 OE); etoxilato de amina de sebo (15 OE); dioleato-99 de PEG(400). Las formulaciones también pueden incluir emulsiones de aceite en agua tales como las desveladas en la solicitud de patente de EE. UU. N° de serie 11/495.228, cuya divulgación se incorpora explícitamente como referencia en el presente documento.

Las formulaciones pueden incluir opcionalmente combinaciones que contienen otros compuestos pesticidas. Dichos compuestos pesticidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, herbicidas, nematocidas, miticidas, artropodicidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que son compatibles con los compuestos de la presente invención, en el medio seleccionado para aplicación, y no antagonistas para la actividad de los presentes compuestos. Por consiguiente, en dichas realizaciones, el otro compuesto pesticida se emplea como veneno complementario para el mismo uso pesticida o para un uso diferente. Los compuestos de la fórmula (I) y el compuesto pesticida en la combinación pueden estar presentes, en general, en una relación ponderal de desde 1:100 hasta 100:1.

Aplicaciones y usos agrícolas

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos y composiciones agrícolas definidos en el presente documento en el tratamiento o la prevención de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, especialmente en ámbitos agrícolas o agrarios.

Así, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, o una composición agrícola como se define en el presente documento, en donde el método es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en métodos de modulación de la actividad metaloenzimática en un microorganismo sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con la planta (por ejemplo, semilla, planta de semillero, pasto, mala hierba, grano). Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar una planta, campo u otra área agrícola (por ejemplo, como herbicidas, pesticidas, reguladores del crecimiento, etc.) administrando el compuesto o la composición (por ejemplo, poniendo en contacto, aplicando, pulverizando, atomizando, espolvoreando, etc.) a la planta objeto, campo u otra área agrícola. La administración puede ser o pre- o post-emergencia de los hongos en cuestión. La administración puede ser o como un tratamiento o régimen preventivo.

Un aspecto es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad fúngica o trastorno en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto (o composición) de la presente invención con la planta. Otro aspecto es un método de tratamiento o prevención del crecimiento de hongos en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto (o composición) de la presente invención con la planta. Otro aspecto es un método de inhibición de microorganismos en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto (o composición) de la presente invención con la planta.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en métodos para prevenir o controlar las enfermedades inducidas por patógenos en una planta que comprenden poner en contacto un compuesto de la presente invención con la planta (por ejemplo, semilla, planta de semillero, pasto, mala hierba, grano) o un área adyacente a la planta. Los compuestos y las composiciones en el presente documento se pueden usar para tratar una planta, campo u otra área agrícola administrando el compuesto o composición (por ejemplo, poniendo en contacto, aplicando, pulverizando, atomizando, espolvoreando, etc.) a la planta objeto, campo u otra área agrícola. La administración puede ser o pre- o post-emergencia. La administración puede ser o como un tratamiento o régimen preventivo. Como tales, los compuestos, composiciones y usos agrícolas en el presente documento incluyen césped, pasto, vegetación ornamental, casa y jardín, agricultura, aplicaciones de prado y pastoreo. El patógeno puede ser cualquier en una planta e incluye los descritos en el presente documento.

Una realización de la presente divulgación es un uso de un compuesto de la fórmula (I), para la protección de una planta contra el ataque por un organismo fitopatógeno o el tratamiento de una planta infestada por un organismo

fitopatógono, que comprende la aplicación de un compuesto de la fórmula (I), o una composición que comprende el compuesto a la tierra, una planta, una parte de una planta, follaje y/o semillas.

Además, otra realización de la presente divulgación es una composición útil para proteger una planta contra el ataque por un organismo fitopatógono y/o tratamiento de una planta infestada por un organismo fitopatógono que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un material de vehículo fitológicamente aceptable.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden aplicar por cualquiera de una variedad de técnicas conocidas, ya sea como los compuestos o como formulaciones que comprenden los compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden aplicar a las raíces, semillas o al follaje de las plantas para el control de diversos hongos, sin dañar el valor comercial de las plantas.

Otra realización de la presente divulgación es un método para el control o la prevención de ataque fúngico. Este método comprende aplicar a la tierra, planta, raíces, follaje, semilla o sitio del hongo, o a un sitio en el que se va a prevenir la infestación (por ejemplo, aplicando a plantas de cereal), una cantidad fungicidamente eficaz de uno o más de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos son adecuados para el tratamiento de diversas plantas a niveles fungicidas, mientras que presenten baja fitotoxicidad. Los compuestos pueden ser útiles en un modo protector y/o erradicante.

Se ha encontrado que los compuestos tienen un efecto fungicida significativo, particularmente para uso agrícola. Muchos de los compuestos son particularmente eficaces para su uso con cultivos agrícolas y plantas hortícolas. Los beneficios adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, mejorar la salud de una planta; mejorar el rendimiento de una planta (por ejemplo, elevada biomasa y/o elevado contenido de ingredientes valiosos); mejorar el vigor de una planta (por ejemplo, crecimiento mejorado de la planta y/u hojas más verdes); mejorar la calidad de una planta (por ejemplo, contenido o composición mejorada de ciertos ingredientes); y mejorar la tolerancia al estrés abiótico y/o biótico de la planta.

Las composiciones de la fórmula (I) pueden ser eficaces contra enfermedades inducidas por patógenos, donde el patógeno fúngico de la planta que pertenece a al menos un género seleccionado de *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum* y *Pyricularia*. Patógenos tales como *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis f. sp. tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis* y *Mycosphaerella fijiensis* se pueden controlar por composiciones de la fórmula (I). Además, las composiciones de la fórmula (I) pueden ser eficaces en prevenir o controlar enfermedades que incluyen sarna del manzano, escaldadura moteada del trigo, mancha foliar de las remolachas azucareras, mancha foliar del cacahuete, antracnosis del pepino, roya foliar del trigo, oídio de la uva, oídio del trigo y sigatoka negra.

La invención proporciona kits para el tratamiento o la prevención de la enfermedad agrícola o de las plantas o trastornos. En una realización, el kit incluye una composición que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención en una forma adecuada para administración a una planta del sitio. En algunas realizaciones, el kit comprende un recipiente que contiene un compuesto de la presente invención como se describe en el presente documento (por ejemplo, de cualquier fórmula en el presente documento); dichos recipientes pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsas, fundas, envases alveolados, u otras formas adecuadas de recipiente conocidas en la técnica. Dichos recipientes se pueden fabricar de plástico, vidrio, papel laminado, lámina metálica, u otros materiales adecuados para contener los compuestos.

Si se desea, el (los) compuesto(s) de la invención se proporcionan junto con instrucciones para administrarlos a una planta, campo, u otra área agrícola. Las instrucciones incluirán, en general, información sobre el uso de la composición para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. En otras realizaciones, las instrucciones incluyen al menos una de las siguientes: descripción del compuesto; programa de dosificación y administración para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas; precauciones; advertencias; descripción de los estudios de investigación; y/o referencias. Las instrucciones pueden ser directamente impresas en el recipiente (cuando esté presente), o como una etiqueta aplicada al recipiente, o como una hoja separada, panfleto, tarjeta, o carpeta suministrada en o con el recipiente.

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces en uso con plantas en una cantidad "eficaz" o "inhibidora de la enfermedad y fitológicamente aceptable". Los términos cantidad "eficaz" o "inhibidora de la enfermedad y fitológicamente aceptable" se refieren ambos a una cantidad de un compuesto o composición de la presente invención que destruye o inhibe la enfermedad de la planta para la que se desea control, pero no es significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad, en general, será desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1000 ppm (partes por millón), siendo preferida 1 a 500 ppm. La cantidad exacta de un compuesto requerido varía con la enfermedad fúngica a controlar, el tipo de formulación empleado, el método de aplicación, la especie de planta particular, condiciones climáticas, y similares. Una tasa de aplicación adecuada normalmente está

en el intervalo desde aproximadamente 0,10 hasta aproximadamente 4 libras/acre (aproximadamente 0,01 a 0,45 gramos por metro cuadrado, g/m²).

5 Cualquier intervalo o valor deseado dado en el presente documento puede ser extendido o alterado sin perder los efectos buscados, como es evidente para el experto para un entendimiento de las enseñanzas en el presente documento.

Tratamientos de combinación

10 Los compuestos en el presente documento se pueden usar solos o en combinación con otros agentes agrícolamente activos. El uso de los compuestos o composiciones (y las composiciones) definidos en el presente documento puede comprender, por tanto, además un agente activo adicional, tal como, por ejemplo, un fungicida de azol seleccionado de epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, cicproconazol, protioconazol y propiconazol.

15 Dicho tratamiento conjunto se puede lograr a modo de dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en este documento y el otro agente agrícolamente activo dentro de su intervalo de dosificación autorizado.

Así, la presente invención proporciona además una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno fúngico en o sobre plantas, que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en este documento, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, y otro agente agrícolamente activo.

20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, para su uso en los tratamientos definidos en el presente documento en combinación con otro agente agrícolamente activo.

25 En el presente documento, donde se usa el término "combinación", se debe entender que éste se refiere a administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a administración secuencial. Donde la administración sea secuencial o separada, el retraso en administrar el segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

30 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición agrícola que comprende un compuesto de la invención, o una sal, solvato o hidrato agrícolamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente agrícolamente activo, en asociación con un diluyente o vehículo agrícolamente aceptable.

El uso de los compuestos o composiciones definidos en el presente documento puede comprender además un agente activo adicional tal como un fungicida seleccionado del grupo trifloxistrobina, piraclostrobina, orisastrobina, fluoxastrobina y azoxistrobina.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con otros fungicidas para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se aplican frecuentemente junto con uno o varios de otros fungicidas para controlar una mayor variedad de enfermedades no deseables. Cuando se usan junto con otro(s) fungicida(s), los compuestos reivindicados actualmente se pueden formular con el (los) otro(s) fungicida(s), mezclar en el tanque con el (los) otro(s) fungicida(s) o aplicar secuencialmente con el (los) otro(s) fungicida(s). Dichos otros fungicidas pueden incluir 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, ametoctradin, amisulbrom, antimicina, *Ampelomyces quisqualis*, azaconazol, azoxistrobina, *Bacillus subtilis*, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb-isopropilo, sal de sulfonato de bencilaminobenceno (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, bixafeno, blasticidina-S, bórax, mezcla de Burdeos, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captán, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, 45 cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, *Coniothyrium minitans*, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanida, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, ion de difenzoquat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, difenilamina, ditiánón, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos, enestrobina, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquin, etridiazol, famoxadona, fenamidona, 50 fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fencliclonilo, fenpropidin, fenpropimorf, fencipirazamina, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetilo-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albésilato) de iminoctadina, yodocarb, ipconazol, ipfenpirazolona, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotioloano, isopirazam, isotianilo, laminarin, kasugamicina, clorhidrato de kasugamicina hidratado, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamid, maneb, mfenoxam, mepanipirim,

mepronilo, meptildinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, metalaxilo-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftaluro, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato potásico, hidroxiquinolina sulfato de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, piramostrobina, piraioxistrobina, pirazofos, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, pirofenona, piroquilón, quinoclamina, quinoxifeno, quintozeno, extracto de *Reynoutria sachalinensis*, sedaxano, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato sódico, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, SYP-Z048, aceites de brea, tebuconazol, tebufloquina, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofos-metilo, toliifluanid, triadimefop, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, valifenato, valifenal, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, tiocianato de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo, ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentalurón, benzamacrilo; benzamacrilo-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromato-sulfato de cadmio calcio cobre cinc, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetano, clorfenazol, clorquinox, climbazol, ciclafuramida, cipendazol, cipofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocion, dinosulfón, dinoterbón, dipiritiona, ditalimfos, dodicina, drazoxolón, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclo, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopanfos, isovaluediona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolon, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclorico, miclozolina, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, picolinamida UK-2A y sus derivados, protiocarb; clorhidrato de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol, sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadifluor, ticiofen, tioclorfenim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid y zarilamida, y cualquier combinación de los mismos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros pesticidas, que incluyen insecticidas, nematocidas, mitocidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que son compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para aplicación, y no antagonistas para la actividad de los presentes compuestos para formar mezclas pesticidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se pueden aplicar junto con uno o varios de otros pesticidas para controlar una gran variedad de plagas no deseables. Cuando se usan junto con otros pesticidas, los compuestos reivindicados actualmente se pueden formular con el (los) otro(s) pesticida(s), mezclar en el tanque con el (los) otro(s) pesticida(s), o aplicar secuencialmente con el (los) otro(s) pesticida(s). Los insecticidas típicos incluyen, pero no se limitan a: 1,2-dicloropropano, abamectina, acefato, acetamiprid, acetión, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrin, aletrina, alosamidin, alixicarb, alfa-cipermetrina, alfa-ecdisona, alfa-endosulfan, amiditió, aminocarb, amitón, oxalato de amitón, amitraz, anabasina, atidatió, azadiractina, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, azotoato, hexafluorosilicato de bario, bartrina, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-cliflutrina, beta-cipermetrina, bifentrina, bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina, bistriflurón, bórax, ácido bórico, bromfenvinfos, bromociclón, bromo-DDT, bromofos, bromofos-etilo, bufencarb, buprofezin, butacarb, butatofos, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim, cadusafos, arseniato de calcio, polisulfuro de calcio, camfeclor, carbanolato, carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotión, carbosulfan, cartap, clorhidrato de cartap, clorantraniliprol, clorbiciclón, clordano, clordecona, clordimeform, clorhidrato de clordimeform, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenvinfos, clorfluazurón, clormefos, cloroformo, cloropicrina, clorfoxim, clorprazofos, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clortiofos, cromafenozida, cinerina I, cinerina II, cinerinas, cismetrina, cloetocarb, closantel, clotianidina, acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, coumafos, coumitoato, crotamitón, crotoxifos, crufomato, criolita, cianofenos, cianofos, ciantoato, ciantraniliprol, ciclotrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, cifenotrina, ciromazina, citioato, DDT, decarbofurano, deltametrina, demefeion, demefeion-O, demefeion-S, demetón, demetón-metilo, demetón-O, demetón-O-metilo, demetón-S, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfona, diafentiurón, dialifos, tierra de diatomeas, diazinona, dicaptón, diclofentió, diclorvos, dicresilo, dicrotofos, diciclanilo, dieldrin, diflubenzurón, dilor, dimeflutrina, dimefox, dimetano, dimetoato, dimetrina, dimetilvinfos, dimetilan, dinax, dinax-diclexina, dinoprop, dinosam, dinotefurano, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxatió, disulfotón, diticrofos, d-limoneno, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, doramectina, ecdisterona, emamectina, benzoato de emamectina, EMPC, empentrina, endosulfan, endotió, endrin, EPN, epofenonano, eprinomectina, esdepaetrina, esfenvalerato, etafos, etiofencarb, etió, etiprol, etoato-metilo, etoprofos, formiato de etilo, etil-DDD, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, etofenprox, etrimfos, EXD, famfur, fenamifos, fenazaflor, fenclorfos, fenetacarb, fenflutrina, fenitrotión, fenobucarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpiritrina, fenpropatrina, fensulfotió, fentió, fentió-etilo, fenvalerato, fipronilo, flometoquina, flonicamid, flubendiamida, flucufurón,

flucicloخور, flucitrinato, flufenerim, flufenoxurón, flufenprox, flufiprol, flupiradifurona, fluvalinato, fonofos, formetanato, clorhidrato de formetanato, formotión, formparanato, clorhidrato de formparanato, fosmetilan, fospirato, fostietano, furatiocarb, furetrina, gamma-cihalotrina, gamma-HCH, halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptaclor, heptenofos, heterofos, hexaflumurón, HHDN, hidrametilnón, cianuro de hidrógeno, hidropreno, hiqincarb, imidacloprid, imiprotina,

5 indoxacarb, yodometano, IPSP, isazofos, isobenzan, isocarbofos, isodrin, isofenfos, isofenfos-metilo, isoprocarb, isoprotiolano, isotioato, isoxatión, ivermectina, jasmolina I, jasmolina II, jodfenfos, hormona I juvenil, hormona II juvenil, hormona III juvenil, kelevan, kinopreno, lambda-cihalotrina, arseniato de plomo, lepimectina, leptofos, lindano, lirimfos, lufenurón, litidatión, malatión, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarfón, menazón, meperflutrina, mefosfolan, cloruro mercurioso, mesulfenfos, metaflumizona, metacrifos, metamidofos, metidatión, metiocarb, metocrotofos, metomilo,

10 metopreno, metoxiclor, metoxifenzida, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb, metoxadiazona, mevinfos, mexacarbato, milbemectina, oxima de milbemicina, mipafox, mirex, molosultap, monocrotofos, monomehipo, monosultap, morfotión, moxidectina, naftalofos, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nitenpiram, nitiazina, nitrilcarb, novalurón, noviflumurón, ometoato, oxamilo, oxidemeton-metilo, oxideprofos, oxidisulfotón, para-diclorobenceno, paratión, paratión-metilo, penflurón,

15 pentaclorofenol, permetrina, fencaptón, fenotrina, fentoato, forato, fosalona, fosfolan, fosmet, fosniclor, fosfamidona, fosfina, foxim, foxim-metilo, pirimetafos, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, arsenito de potasio, tiocianato de potasio, pp'-DDT, praletrina, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofos, profenofos, profluralina, promacilo, promecarb, propafos, propetanfos, propoxur, protidatión, protiofos, protoato, protifenbuto, piraclfos, pirafluprol, pirazofos, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piridaben, piridalilo, piridafentión, pirifluquinazón, pirimidifeno,

20 pirimita, piriprol, piriproxifeno, cuasia, quinalfos, quinalfos-metilo, quinotión, rafoxanida, resmetrina, rotenona, riania, sabadilla, escradan, selamectin, silafluofeno, gel de sílice, arsenito de sodio, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, tiocianato de sodio, sofamida, espinetoram, espinosad, espiromesifeno, espirotetramato, sulcofurón, sulcofurón-sodio, sulfluramid, sulfotep, sulfoxaflor, fluoruro de sulfurilo, sulprofos, tau-fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzurón, teflutrina, temefos, TEPP, teraletrina, terbufos, tetracloroetano,

25 tetraclorvinfos, tetrametrina, tetrametilflutrina, theta-cipermetrina, tiacloprid, tiametoxam, ticofos, tiocarboxima, tiociclam, oxalato de tiociclam, tiodicarb, tiofanox, tiometón, tiosultap, tiosultap-disodio, tiosultap-monosodio, turingiensina, tolfenpirad, tralometrina, transflutrina, transpermetrina, triaraten, triazamato, triazofos, triclorfón, triclormetafos-3, tricloronat, trifenofos, triflumurón, trimetacarb, tripreno, vamidotión, vaniliprol, XMC, xilicarb, zeta-cipermetrina, zolaprofos, y cualquier combinación de los mismos.

30 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con herbicidas que son compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no antagonistas de la actividad de los presentes compuestos para formar mezclas pesticidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se pueden aplicar conjuntamente con uno o más herbicidas para controlar una gran variedad de plantas no deseables. Cuando se usan conjuntamente con herbicidas, los compuestos reivindicados actualmente se pueden formular con el (los) herbicida(s), mezclar en el tanque con el (los) herbicida(s) o aplicar secuencialmente con el (los) herbicida(s). Los herbicidas típicos incluyen, pero no se limitan a: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; acetoclor, acifluorfen, acilfenol, acroleína, alaclor, alidoclor, aloxidim, alcohol alílico, alorac, ametridiona, ametrin, amibuzin, amicarbazona, amidosulfurón, aminociclopiraclor, aminopiridil, amiprofos-metilo, amitrol, sulfamato de amonio,

40 anilofos, anisurón, asulam, atratón, atrazina, azafenidil, azimsulfurón, aziprotrina, barban, BCPC, beflubutamid, benazolin, benicarbazona, benfluralin, benfuresato, bensulfurón, bensulida, bentazona, benzadox, benzofenazona, bencipram, benzobiciclón, benzofenap, benzofluor, benzoilprop, benzotiazurón, biciclopirona, bifenox, bilanfos, bispiribac, bórax, bromacilo, bromobonilo, bromobutida, bromofenoxim, bromoxinilo, brompirazón, butaclor, butafenacilo, butamifos, butenaclor, butidazol, butiurón, butralin, butroxidim, buturón, butilato, ácido cacodílico,

45 cafenstrol, clorato de calcio, cianamida de calcio, cambendiclor, carbasulam, carbetamida, carboxazol, clorprocarb, carfentrazona, CDEA, CEPC, clometoxifeno, cloramben, cloranocilo, clorazifop, clorazina, clorbromurón, clorbufam, cloreturón, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cloridazón, clorimurón, clornitrofen, cloropón, clorotolurón, cloroxurón, cloroxinilo, clorprofam, clorsulfurón, clortal, clortiamid, cinidonetilo, cinmetilin, cinosulfurón, cisanilida, cletodim, clodinato, clodinafop, clofop, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralid, cloransulam, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumilurón, cianatrin, cianazina, cicloato, ciclosulfamurón, cicloxidim, ciclurón, cihalofop, ciperquat, ciperazina, ciperazol, cipromid, daimurón, dalapón, dazomet, delaclor, desmedifam, desmetrin, di-alato, dicamba, diclobenilo, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-P, diclofop, diclosulam, dietamquat, dietatilo, difenopenten, difenoxurón, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopir, dimefurón, dimepiperato, dimetacil, dimetametrin, dimetenamid, dimetenamid-P, dimexano, dimidazón, dinitramina, dinofenato, dinoprop,

55 dinosam, dinoseb, dinoterb, difenamid, dipropetrin, diquat, disul, ditiopir, diurón, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazina, endotal, epronaz, EPTC, erbón, esprocarb, etalfuralin, etametsulfurón, etidimurón, etiolato, etofumesato, etoxifeno, etoxisulfurón, etinofeno, etnipromid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasulfona, fenteracol, fentiaprop, fentrazamida, fenurón, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-M, flazasulfurón, florasulam, fluazifop, fluazifop-P, fluazolato, flucarbazona, flucetosulfurón, flucloralin, flufenacet, flufenican, flufenpir, flumetsulam, flumezin, flumiclorac, flumioxazin, flumipropin, fluometurón, fluorodifeno, fluoroglucofeno, fluoromidina, fluoronitrofen, fluotiurón, flupoxam, flupropacilo, flupropanato, flupirsulfurón, fluridona, fluorocloridona, fluroxipir, flurtamona, flutiacet, fomesafeno, foramsulfurón, fosamina, furiloxifeno, glufosinato, glufosinato-P, glifosato, halosafeno, halosulfurón, haloxidina, haloxifop, haloxifop-P, hexacloroacetona, hexaflurato, hexazinona, imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazetapir, imazosulfurón, indanofan, indaziflam,

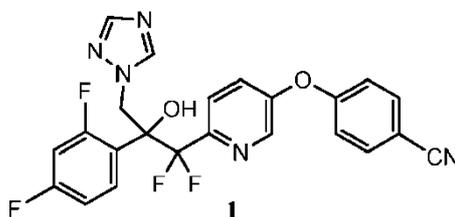
60 yodobonil, yodometano, yodosulfurón, iofensulfurón, ioxinilo, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamid, isocil,

isometiozin, isonorurón, isopolinato, isopropalin, isotroturón, isourón, isoxaben, isoxaclortol, isoxaflutol, isoxapirifop, karbutilato, ketospiradox, lactofeno, lenacilo, linurón, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidida, mesoprazina, mesosulfurón, mesotriona, metam, metamifop, metamitrón, metazaclor, metazosulfurón, metflurazón, metabenztiaturón, metalpropalin, metazol, metiobencarb, metiozolin, metiurón, metometón, metoprotrina, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metildimrón, metobenzurón, metobromurón, metolaclor, metosulam, metoxurón, metribuzin, metsulfurón, molinato, monalida, monisourón, ácido monocloroacético, monolinurón, monurón, morfamquat, MSMA, naproanilida, napropamida, naptalam, neburón, nicosulfurón, nipiraclor, nitrálin, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazón, norurón, OCH, orbencarb, *orto*-diclorobenceno, ortosulfamurón, orizalin, oxadiargilo, oxadiazón, oxapirazón, oxasulfurón, oxaziclomefona, oxifluorfen, paraflurón, paraquat, pebulato, ácido pelargónico, pendimetalin, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanoclor, pentoxazona, perfluidona, petoxamid, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzurón, acetato de fenilmercurio, picloram, picolinafeno, pinoxaden, piperofos, arsenito de potasio, azida de potasio, cianato de potasio, pretilaclor, primisulfurón, prociazina, prodiamina, profluzol, profluralin, profoxidim, proglinazina, prometón, prometrin, propaclor, propanilo, propaquizafop, propazina, profam, propisoclor, propoxicarbazona, propirisulfurón, propizamida, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfurón, proxan, prinaclor, pidanón, piraclonilo, piraflufeno, piraflufotol, pirazolinato, pirazosulfurón, pirazoxifeno, piribenzoxim, piributicarb, pircolor, piridafol, piridato, piriftalid, piriminobac, pirimisulfan, piritiobac, piroxasulfona, piroxsulam, quincolorac, quinmerac, quinoclamina, quinonamid, quizalofop, quizalofop-P, rodetano, rimsulfurón, saflufenacilo, S-metolaclor, sebutilazina, secbumetón, setoxidim, sidurón, simazina, simetón, simetrin, SMA, arsenito de sodio, azida de sodio, clorato de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometurón, sulfosulfurón, ácido sulfúrico, sulglicapin, swep, TCA, tebutam, tebutiurón, tefuriltriona, tembotriona, tepaloxidim, terbacilo, terbuticarb, terbuticlor, terbutimetón, terbutilazina, terbutrin, tetraflurón, tenilclor, tiazafurón, tiazopir, tidiazimin, tidiazurón, tiencarbazona-metilo, tifensulfurón, tiobencarb, tiocarbazilo, tioclorim, topamezona, tralcoxidim, triafamona, tri-alato, triasulfurón, triaziflam, tribenurón, tricamba, triclopir, tridifano, trietazina, trifloxisulfurón, trifluralin, triflusulfurón, trifop, trifopsima, trihidroxitriazina, trimeturón, tripropindan, tritac tritosulfurón, vernolato y xilaclor.

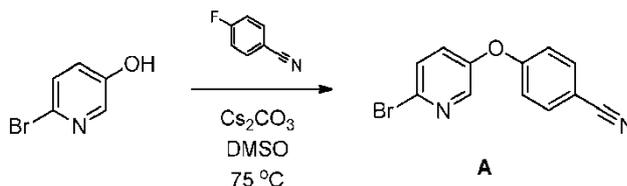
Ejemplos

La presente invención se demostrará ahora usando ejemplos específicos que no se deben interpretar como limitantes.

Ejemplo 1. Preparación de 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazo)-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (1)

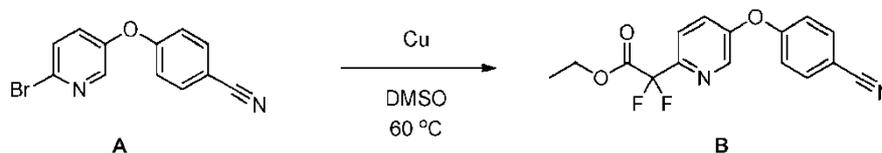


A) 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (A):



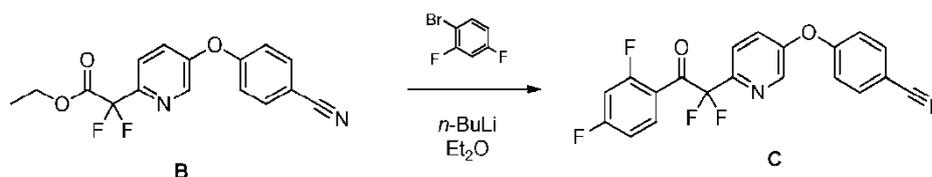
A una disolución con agitación de 6-bromopiridin-3-ol (5,0 g, 28,7 mmoles) y 4-fluorobenzonitrilo (3,48 g, 28,7 mmoles) en DMSO seco (57,5 mL) bajo nitrógeno se añadió carbonato de cesio (14,04 g, 43,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 18 h. La reacción se vertió en agua con hielo. El pH se ajustó para hacer la disolución por poco ácida (pH=6) usando HCl 1 N. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, se lavó con un poco de éter (empezó a lavar producto), y se secó (MgSO₄) dando 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (6,292 g, 21,73 mmoles, 76 % de rendimiento) como un sólido marrón (95 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H).

B) Preparación de 2-(5-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (B):



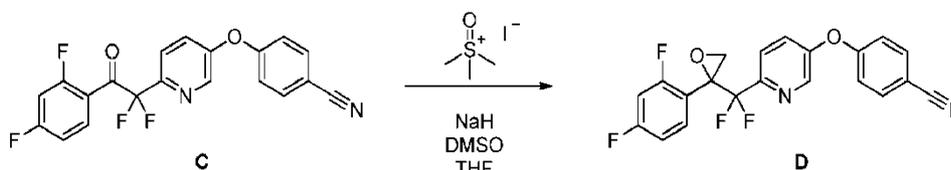
Se secó azeotrópicamente benzonitrilo **A** en bruto con tolueno para retirar cualquier posible traza de agua del material de partida. Se agitó una mezcla con agitación magnética de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3,08 mL, 23,99 mmoles) y cobre (2,98 g, 46,9 mmoles) en DMSO seco (33,7 mL) durante 1 h a ta, luego se añadió 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (5,57 g, 20,25 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 días. Reacción completa por CCF. Se retiró por calor, se diluyó con 100 mL de EtOAc y se agitó durante 20 minutos. Se filtró a través de un tapón de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó 3x con NH₄Cl saturado para retirar cualquier cobre restante. Se secó la disolución y se retiró el disolvente a presión reducida para producir el producto deseado en bruto como un aceite marrón (5,95 g; ~90 % de pureza; 83 % de rendimiento). El residuo se purificó por cromatografía (0-20 % de EtOAc/hexanos) dando 2-(5-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo **B** (3,897 g, 12,12 mmoles, 59,9 % de rendimiento) como un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

C) Preparación de 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-oxoetil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo (**C**):



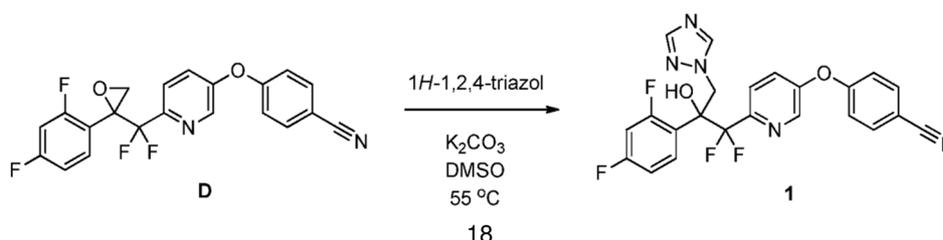
A una mezcla con agitación magnética de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,923 mL, 8,17 mmoles) en Et₂O (20,95 mL) bajo atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió lentamente N-butil-litio 2,5 M (3,27 mL, 8,17 mmoles) en hexanos. Después de completarse la adición, se añadió 2-(5-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo **B** (2,00 g, 6,28 mmoles) en Et₂O (15 mL) y la reacción se agitó a -60 a -50 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con HCl 2 N hasta que la mezcla de reacción fue ácida. La reacción se dejó calentar hasta ta y entonces se basificó la mezcla con NaHCO₃ ac. sat. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se secó en el evaporador rotativo a vacío durante 4 horas dando 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-oxoetil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo **C** (2,515 g, 5,53 mmoles, 88 %) (85 % de pureza) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,84 (ddd, J = 10,9, 8,6, 2,4 Hz, 1H).

D) Preparación de 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo (**D**):



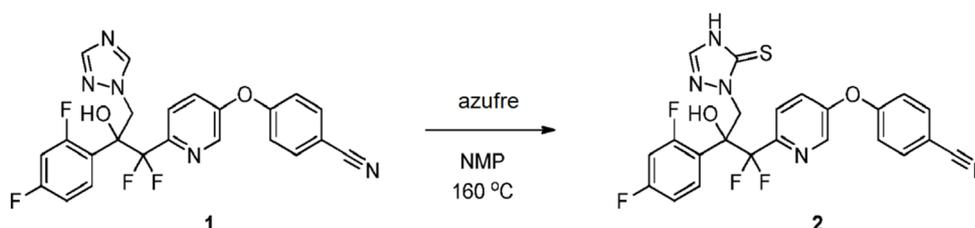
A una disolución con agitación magnética de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,574 g, 7,15 mmoles) en THF seco/DMSO (1:1, 18 mL cada uno) se añadió hidruro de sodio (0,286 g, 7,15 mmoles) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-oxoetil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo **C** (2,500 g, 5,50 mmoles) en THF (18 mL) para mantener la temperatura por debajo de 1,5 °C (~-1-1,5 °C; sonda de temperatura interna). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min (la CCF indicó la conversión completa en producto), y se añadió bicarbonato sódico saturado para la extinción. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con Et₂O. Se diluyeron las fases orgánicas combinadas con hexanos y se lavaron con salmuera (2x) y agua (1x), se secaron (MgSO₄) y se concentraron dando un aceite lechoso de color ámbar. El RMN ¹H de la mezcla de reacción en bruto indicó ~90 % de pureza. Se sometió a cromatografía sobre sílice (0-10 % de EtOAc/hexanos) dando 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo **D** (1,789 g, 4,47 mmoles, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 6,75 (ddd, J = 10,0, 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H).

E) Preparación de 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo (**1**):



A una mezcla con agitación magnética de 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)oxi)benzoniitrilo **D** (77 mg, 0,192 mmoles) en DMSO seco (1,923 mL) se añadió 1H-1,2,4-triazol (39,9 mg, 0,577 mmoles) y K₂CO₃ (133 mg, 0,962 mmoles) en un vial seco de 25 mL bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 16 horas, se enfrió hasta TA y se diluyó con agua con hielo. Se ajustó el pH a neutro con HCl 2 N y se extrajo la mezcla con DCM (2x). Se filtraron los extractos orgánicos combinados a través de un separador de fases y se evaporaron. El material en bruto se purificó sobre sílice (ISCO, columna de 24 gramos, gradiente hasta 70 % de AE/Hex durante 20 min) proporcionando 68 mg (71,6 %) del compuesto del título 1 como una resina blanquecina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,76 (ddd, J = 13,9, 8,0, 5,1 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,39 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 14,7 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -105,22 - -105,54 (m), -107,11 (d, J = 19,1 Hz), -107,79 (d, J = 19,1 Hz), -108,45 - -108,72 (m), -109,27 (d, J = 26,2 Hz). ESIMS m/z 470,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2. Preparación de 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzoniitrilo (2**):**



A una mezcla con agitación magnética de 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzoniitrilo **1** (500 mg, 1,065 mmoles) en N-metil-2-pirrolidiona seca (5,326 mL) se añadió azufre elemental (342 mg, 10,65 mmoles) en un matraz redondo seco de 50 mL bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 160 °C (monitorización de temperatura externa) durante 1 hora cuando la temperatura se redujo hasta 140 °C a medida que la mezcla de reacción empezó a estar a reflujo. La CCF indicó que SM se había consumido. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se vertió en hielo y se diluyó con agua y EtOAc. Se filtró la mezcla bifásica oscura a través de una almohadilla de Celite y se separaron las fases. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se filtró a través de separador de fases y se evaporó. Se cargó el material en bruto sobre un cartucho de carga seca de sílice de 25 gramos y se purificó sobre sílice (ISCO, columna de 40 gramos, 10 % de AE/Hex durante 5 min, luego gradiente hasta 50 % de AE/Hex durante 15 min, mantenimiento) que proporcionó material de producto insuficientemente puro. Se realizó una segunda columna (ISCO, 40 gramos, 35 % isocrático de AE/Hex), que no resolvió suficientemente las impurezas del producto deseado. Por CCF, se requirieron varias eluciones de placa (placa de 5 x 10 cm, 40 % de AE/Hex) para identificar 2 manchas que corren próximas. Se intentaron varios sistemas de elución de disolventes, pareció que 35 % de éter/DCM dio la mejor resolución de los componentes. El material se comprobó por CCF 2D en este sistema de disolventes y pareció que el producto principal era estable a la sílice por este análisis. Se realizó una tercera columna (ISCO, 40 gramos, 33 % isocrático de éter/DCM) que resolvió suficientemente las impurezas del producto deseado, dando 197 mg (35,0 %) del compuesto del título 2 como un sólido beis. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,59 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 - 6,67 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,28 (dd, J = 17,4, 2,5 Hz, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 164,39, 164,29, 162,39, 162,29, 161,11, 161,01, 159,57, 159,10, 159,01, 153,06, 148,08, 147,85, 147,62, 140,77, 134,56, 131,88, 131,84, 131,80, 131,76, 127,15, 123,81, 119,39, 119,37, 119,30, 119,27, 119,20, 118,90, 118,21, 111,10, 110,94, 107,96, 104,54, 104,34, 104,31, 104,11, 51,37, 30,96. ES/MS m/z 502,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3: Evaluación de la actividad fungicida: Escaldadura del trigo (*Mycosphaerella graminicola*; anamorfo: *Septoria tritici*; código de Bayer SEPTTR)

Se disolvieron calidades técnicas de materiales en acetona, que entonces se mezclaron con nueve volúmenes de agua que contenía 110 ppm de Triton X-100. Se aplicaron las disoluciones de fungicida sobre plantas de semillero de trigo usando un pulverizador de caldo automático para la escorrentía. Se dejó que todas las plantas pulverizadas se secan al aire antes de la manipulación adicional.

Se cultivaron plantas de trigo (variedad Yuma) a partir de semilla en un invernadero en 50 % de tierra mineral / 50 % de mezcla Metro sin tierra hasta que salió completamente la primera hoja, con 7-10 plantas de semillero por maceta. Estas plantas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Septoria tritici* bien antes o bien después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación, las plantas se mantuvieron en 100 % de humedad relativa (un día en una cámara de rocío oscura seguido por dos a tres días en una cámara de rocío iluminada a 20 °C) para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Entonces se transfirieron las plantas a un invernadero establecido a 20 °C para que se desarrollara la enfermedad. Cuando se expresaron completamente los síntomas de la enfermedad en las primeras hojas de plantas no tratadas, se evaluaron los niveles de infección en una escala de 0 a 100 por ciento de gravedad de la enfermedad. Se calculó el porcentaje de control de la enfermedad usando la relación de gravedad de la enfermedad en plantas tratadas con respecto a plantas no tratadas.

Usando el procedimiento descrito anteriormente, se probaron los siguientes compuestos:

Tabla 1: Estructuras de compuestos probadas

Compuesto	Estructura
Ejemplo 1	
Ejemplo 2	
Comparador: Ejemplo 5 del documento de patente US 8.748.461	
Comparador: Ejemplo 45 del documento de patente US 8.748.461	

Resultados:

- 5 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Actividad biológica – Control de enfermedades de *Septoria tritici* (SEPTTR)

Compuesto	3DP % de Control				3DC % de Control			
	100 g/ha	25 g/ha	6,25 g/ha	1,56 g/ha	100 g/ha	25 g/ha	6,25 g/ha	g/ha
1	100	96	96	96	100	100	100	99
2	100	100	98	94	100	99	94	80
Ejemplo 5*	64	50	36	22	58	47	34	22
Ejemplo 45*	95	93	89	58	86	85	86	78

* Ejemplos de la patente de EE. UU. 8.748.461

- 10 Los compuestos de la presente invención demuestran control de la enfermedad mejorado en comparación con los compuestos del Ejemplo 5 y el Ejemplo 45 del documento de patente US 8.748.461.

Ejemplo 4: Evaluación de las propiedades psicoquímicas: solubilidad en H₂O y coeficiente de reparto (LogD)

Se midió la solubilidad termodinámica en agua de los compuestos mostrados en la Tabla 1 anterior.

Se midió el coeficiente de reparto LogD usando el método CHI.

Resultados:

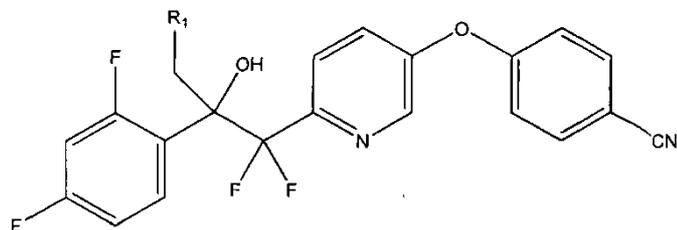
- 15 Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Propiedades físicas de compuestos seleccionados

Compuesto	Solubilidad en H2O (ppm) (termodinámica)	LogD (método CHI)
Ejemplo 1	37,33	2,90
Ejemplo 2	23,04	2,83
Ejemplo 5*	28,39	3,02
Ejemplo 45*	5,15	3,32
* Ejemplos del documento de patente US 8.748.461		

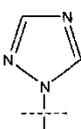
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

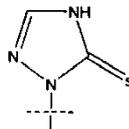


(I)

en donde R₁ es un grupo seleccionado de una de las fórmulas (II) o (III) mostradas a continuación:



(II)



(III)

5

o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo.

10 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxa-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo.

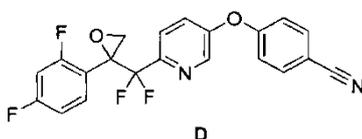
15 4. Una composición agrícola que comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, solvato o hidrato aceptable del mismo, y uno o más excipientes agrícola o fitológicamente aceptables.

5. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición agrícola según la reivindicación 4, en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas, en donde la enfermedad o el trastorno mediado por metaloenzimas es una enfermedad o trastorno fúngico de las plantas.

20 6. Uso de un compuesto o una composición agrícola según la reivindicación 5, en donde la enfermedad o el trastorno fúngico de las plantas se provoca por un patógeno fúngico de las plantas que pertenece a al menos un género seleccionado de *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum* y *Pycularia*. Patógenos tales como *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis f. sp. tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis* y *Mycosphaerella fijiensis*.

30 7. Uso de un compuesto o una composición agrícola según la reivindicación 5, en donde la enfermedad fúngica de la planta se selecciona de sarna del manzano, escaldadura moteada del trigo, mancha foliar de las remolachas azucareras, mancha foliar del cacahuete, antracnosis del pepino, roya foliar del trigo, oídio de la uva, oídio del trigo y/o sigatoka negra.

8. Un proceso de síntesis de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R₁ es un grupo de la fórmula II, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de la fórmula D:



D

con 1*H*-1,2,4-triazol en presencia de una base y un disolvente adecuado.

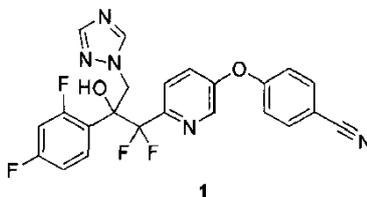
9. Un proceso según la reivindicación 8, en donde la base es carbonato de potasio.

10. Un proceso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el disolvente es sulfóxido de dimetilo.

5 11. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 15 a 60 °C.

12. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

13. Un proceso de síntesis de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R₁ es un grupo de la fórmula III, comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto de la fórmula 1 mostrada a continuación:



10

con azufre en presencia de un disolvente adecuado.

14. Un proceso según la reivindicación 13, en donde el disolvente es N-metil-2-pirrolidinona.

15. Un proceso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 50 a 200 °C.

15 16. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.