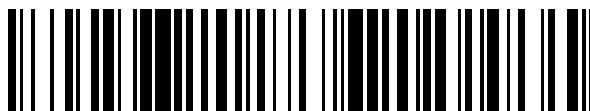


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 752**

51 Int. Cl.:

A01N 43/82 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2016 PCT/EP2016/079329**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093348**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2016 E 16802115 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3383179**

54 Título: **Derivados de oxadiazol microbicidas**

30 Prioridad:

02.12.2015 WO PCT/EP2015/197571

22.12.2015 WO PCT/EP2015/202192

26.02.2016 WO PCT/EP2016/157729

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2021

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)

Rosentalstrasse 67

4058 Basel , CH

72 Inventor/es:

HOFFMAN, THOMAS, JAMES;

STIERLI, DANIEL;

POULIOT, MARTIN y

BEAUDEGNIES, RENAUD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 810 752 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).

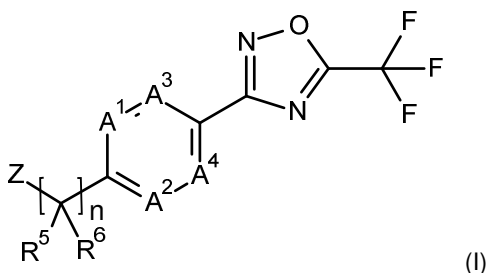
DESCRIPCIÓN

Derivados de oxadiazol microbicidas

La presente invención se refiere a derivados de oxadiazol microbicidas, p. ej., como principios activos, que tienen actividad microbicida, en particular actividad fungicida. La invención se refiere además a composiciones agroquímicas que comprenden al menos uno de los derivados de oxadiazol, a procesos de preparación de estos compuestos y a los usos de los derivados de oxadiazol o las composiciones en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de plantas, cultivos alimentarios recolectados, semillas o materiales inertes por parte de microorganismos fitopatógenos, preferentemente hongos.

Los documentos CN1927860A y WO2013/156559A1 describen composiciones pesticidas que difieren de los compuestos reivindicados en la presente, entre otros, debido a que carecen del grupo Z reivindicado en la presente.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde

n es 0 o 1 o 2;

A¹ representa N o CR¹, donde R¹ representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

A² representa N o CR², donde R² representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

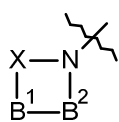
A³ representa N o CR³, donde R³ representa hidrógeno o halógeno;

A⁴ representa N o CR⁴, donde R⁴ representa hidrógeno o halógeno; y

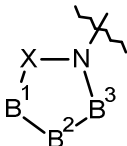
donde no más de dos de A¹ a A⁴ son N;

R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo o alquilo C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos representan ciclopropilo;

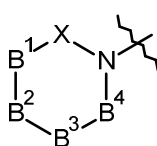
Z representa un grupo seleccionado entre Z-1, Z-2, Z-3 o Z-4:



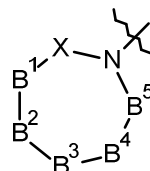
(Z-1)



(Z-2)



(Z-3)



(Z-4)

donde:

X representa C(O) o S(O)₂; y

(i) B¹ y B² en Z-1 representan C(R⁷)(R⁸); o

(ii) B¹, B² y B³ en Z-2 representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, S, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser un grupo seleccionado entre O, S, NR⁹ o C(=O); o

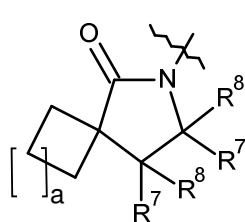
(iii) B¹, B², B³ y B⁴ en Z-3 representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, S, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser un grupo seleccionado entre O, S o C(=O) y únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser NR⁹; o

(iv) B^1 en Z-2 es $C(R^7)(R^8)$ y B^2-B^3 es un grupo seleccionado entre $NR^9C(=O)$, $C(=O)NR^9$, $N=N$, $C(R^7)=C(R^8)$, $C(R^8)=N$ o $N=C(R^8)$; o B^3 en Z-2 es $C(R^7)(R^8)$ y B^1-B^2 es un grupo seleccionado entre $NR^9C(=O)$, $C(=O)NR^9$, $N=N$, $C(R^7)=C(R^8)$, $C(R^8)=N$ o $N=C(R^8)$; o

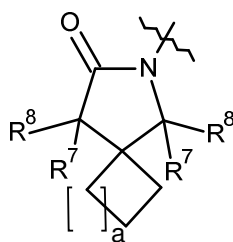
(v) B^1 y B^2 en Z-3 son $C(R^7)(R^8)$ y B^3-B^4 es un grupo seleccionado entre $NR^9C(=O)$, $C(=O)NR^9$, $N=N$, $C(R^7)=C(R^8)$, $C(R^8)=N$ o $N=C(R^8)$; B^1 y B^4 en Z-3 son $C(R^7)(R^8)$ y B^2-B^3 es un grupo seleccionado entre $NR^9C(=O)$, $C(=O)NR^9$, $N=N$, $C(R^7)=C(R^8)$, $C(R^8)=N$ o $N=C(R^8)$; o B^3 y B^4 en Z-3 son $C(R^7)(R^8)$ y B^1-B^2 es un grupo seleccionado entre $NR^9C(=O)$, $C(=O)NR^9$, $N=N$, $C(R^7)=C(R^8)$, $C(R^8)=N$ o $N=C(R^8)$; o

(vi) B^1 , B^2 , B^3 , B^4 y B^5 en Z-4 representan independientemente $C(R^7)(R^8)$, O, S, NR^9 o $C(=O)$, donde únicamente uno de B^1 , B^2 , B^3 , B^4 y B^5 puede ser un grupo seleccionado entre O, S, NR^9 o $C(=O)$; o

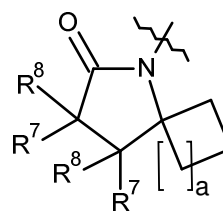
10 Z representa un grupo seleccionado entre Z-5, donde Z-5 representa Z-5a, Z-5b, Z-5c, Z-5d, Z-5e, Z-5f o Z-5g:



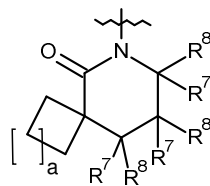
(Z-5a)



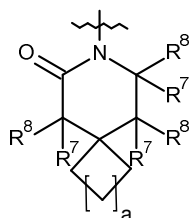
(Z-5b)



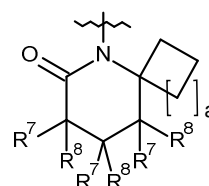
(Z-5c)



(Z-5f)



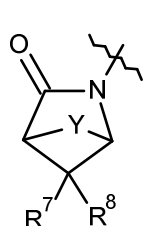
(Z-5g)



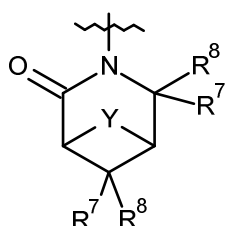
(Z-5d) (Z-5e)

15 donde a es 0, 1, 2 o 3; o

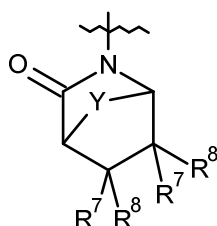
Z representa un grupo seleccionado entre Z-6, donde Z-6 representa Z-6a, Z-6b, Z-6c o Z-6d:



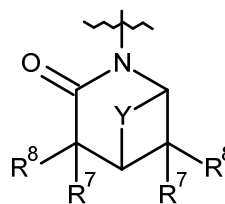
(Z-6c)



(Z-6d)



(Z-6a) (Z-6b)



donde Y es alquileo C_{1-4} o $C(R^7)=C(R^8)$;

20 R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)N(R^{10})R^{11}$, $S(O)_2R^{10}$ o $S(O)_2N(R^{10})R^{11}$, donde alquilo C_{1-6} , alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con halógeno o ciano;

25 R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-(alquilo C_{1-2}), (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}), donde alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-(alquilo C_{1-2}) y (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}) están sustituidos opcionalmente con halógeno o ciano; y

R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}); o

una de sus sales o N-óxidos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos novedosos de fórmula (I) tienen, a efectos prácticos, un

nivel muy favorable de actividad biológica para la protección de plantas contra enfermedades provocadas por hongos.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición agroquímica que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I).

- 5 De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, donde una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende este compuesto como principio activo, se aplica a las plantas o sus partes o su emplazamiento.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un fungicida, excluidos métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia.

- 10 El término "halógeno" o "halo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo.

Ciano, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -CN.

- 15 La expresión "alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Las expresiones "alquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₂" se deben interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), *n*-butilo, 1-dimetiletilo (*t*-butilo) y *n*-pentilo. Un grupo "alquileo C₁₋₄" se refiere a una definición correspondiente de alquilo C₁₋₄, excepto en que cada radical está unido al resto de la molécula por dos enlaces sencillos. La expresión "alquileo C₂₋₄" se debe interpretar con el mismo sentido.
- 20 Los ejemplos de alquileo C₁₋₄ incluyen, sin carácter limitante, -CH₂-, -CH₂CH₂- y -(CH₂)₃-.

- La expresión "alqueno C₃₋₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace que puede tener la configuración (*E*)- o (*Z*), que tiene de tres a seis átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los ejemplos de alqueno C₃₋₆ incluyen, sin carácter limitante, prop-1-enilo y but-1-enilo.
- 25

La expresión "alquino C₃₋₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de tres a seis átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los ejemplos de alquino C₃₋₆ incluyen, sin carácter limitante, prop-1-inilo y but-1-inilo.

- 30 La expresión "alcoxi C₁₋₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₆ tal como se ha definido de manera general anteriormente. La expresión "alcoxi C₁₋₄" se debe interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆ incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

- La expresión "haloalquilo C₁₋₄", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquilo C₁₋₄, tal como se ha definido de manera general anteriormente, sustituido con uno o más átomos de tipo halógeno idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo C₁₋₄ incluyen, sin carácter limitante, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo.
- 35

- La expresión "cicloalquilo C₃₋₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical monocíclico y contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 40

La expresión "(cicloalquil C₃₋₆)(alquilo C₁₋₂)" se refiere a un anillo cicloalquilo C₃₋₆, tal como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula por radical alquileo C₁₋₂ tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de (cicloalquil C₃₋₆)(alquilo C₁₋₂) incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

- 45 La expresión "(alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquilo C₁₋₄, tal como se ha definido de manera general anteriormente, sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₄ tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) incluyen, sin carácter limitante, metoximetilo y 2-metoxietilo.

La presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos posibles en un compuesto de fórmula (I) se refiere a que los compuestos pueden existir en formas isoméricas quirales, es decir, formas enantioméricas o diastereoméricas.

- 50 También pueden existir atropoisómeros como resultado de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo. Se pretende que la fórmula (I) incluya todas estas formas isoméricas posibles y sus mezclas. La presente invención incluye todas aquellas formas isoméricas posibles y sus mezclas para un compuesto de fórmula (I). Asimismo, se pretende que la fórmula (I) incluya todos los tautómeros posibles (incluido el tautomerismo lactama-lactima y el tautomerismo ceto-enol) cuando estén presentes. La presente invención incluye todas las posibles formas

tautoméricas para un compuesto de fórmula (I).

En cada caso, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se encuentran en forma libre, en forma hidratada covalentemente, en forma oxidada como un *N*-óxido o en forma salina, p. ej., una forma salina que se puede utilizar agronómicamente o agroquímicamente aceptable.

- 5 Los *N*-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Se describen, por ejemplo, en el libro "Heterocyclic N-oxides" de A. Albini y S. Pietra, CRC Press, Boca Ratón 1991.

- 10 La siguiente lista proporciona definiciones, que incluyen las definiciones preferidas, de los sustituyentes *n*, *X*, *A*¹, *A*², *A*³, *A*⁴, *R*¹, *R*², *R*³, *R*⁴, *R*⁵, *R*⁶, *Z* (incluidos *Z*-1, *Z*-2, *Z*-3, *Z*-4, *Z*-5 (*Z*-5a a *Z*-5g) y *Z*-6 (*Z*-6a a *Z*-6d)), *R*⁷, *R*⁸, *R*⁹, *R*¹⁰, *R*¹¹, *a* e *Y* en referencia a los compuestos de fórmula (I). Para cualquiera de estos sustituyentes, se puede combinar cualquiera de las definiciones que se indican a continuación con cualquier definición de cualquier otro sustituyente que se indique a continuación o en otra sección de este documento.

n es 0 o 1 o 2. En una realización de la invención, *n* es 1. En otra realización de la invención, *n* es 0. En una realización adicional de la invención, *n* es 2.

- 15 *X* representa C(O) o S(O)₂. En una realización de la invención, *X* es C(O). En otra realización de la invención, *X* es S(O)₂.

- 20 *A*¹ representa N o CR¹, donde *R*¹ representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi. En una realización de la invención, *A*¹ es CR¹. Preferentemente, *R*¹ representa hidrógeno, halógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi. Más preferentemente, *R*¹ representa hidrógeno, halógeno o metilo. Aún más preferentemente, *R*¹ representa hidrógeno o fluoro. De la manera más preferida, *R*¹ representa hidrógeno. En otra realización de la invención, *A*¹ es N.

- 25 *A*² representa N o CR², donde *R*² representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi. En una realización de la invención, *A*² es CR². Preferentemente, *R*² representa hidrógeno, halógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi. Más preferentemente, *R*² representa hidrógeno o metilo. En otra realización de la invención, *A*² es N.

*A*³ representa N o CR³, donde *R*³ representa hidrógeno o halógeno. En una realización de la invención, *A*³ representa CR³. Preferentemente, *R*³ representa hidrógeno.

*A*⁴ representa N o CR⁴, donde *R*⁴ representa hidrógeno o halógeno. En una realización de la invención, *A*⁴ representa CR⁴. Preferentemente, *R*⁴ representa hidrógeno.

- 30 En los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención, no más de dos de *A*¹ a *A*⁴ son N, en particular, al menos dos de *R*¹ a *R*⁴ pueden ser hidrógeno. Preferentemente, al menos *R*², *R*³ y *R*⁴ son hidrógeno. En otras realizaciones, (i) *A*¹ es CR¹ y *R*¹ es hidrógeno y *A*² es CR² y *R*² es hidrógeno; (ii) *A*¹ es CR¹ y *R*¹ es halógeno y *A*² es CR² y *R*² es hidrógeno; o (iii) *A*¹ es N y *A*² es CR² y *R*² es hidrógeno. Preferentemente, *A*³ es CR³ y *R*³ es hidrógeno y *A*⁴ es CR⁴ y *R*⁴ es hidrógeno.

- 35 En algunas realizaciones de la invención, el anillo de 6 miembros que comprende *A*¹ a *A*⁴ es un grupo fenilo (donde *A*¹, *A*², *A*³ y *A*⁴ son C-H), un piridinilo (donde *A*¹ es N y *A*², *A*³ y *A*⁴ son C-H o *A*³ es N y *A*¹, *A*² y *A*⁴ son C-H), un fluorofenilo (donde *A*¹ es C-F y *A*², *A*³ y *A*⁴ son C-H o *A*³ es C-F y *A*¹, *A*² y *A*⁴ son C-H) o un difluorofenilo (p. ej., donde *A*¹ y *A*² son C-F y *A*³ y *A*⁴ son C-H o *A*¹ y *A*³ son C-F y *A*² y *A*⁴ son C-H).

- 40 *R*⁵ y *R*⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo o alquilo C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos representan ciclopropilo. Preferentemente, *R*⁵ y *R*⁶ son hidrógeno o *R*⁵ es hidrógeno y *R*⁶ es metilo o *R*⁵ y *R*⁶ son metilo. De la manera más preferida, *R*⁵ y *R*⁶ son hidrógeno.

- 45 *Z* representa un grupo seleccionado entre *Z*-1, *Z*-2, *Z*-3, *Z*-4, *Z*-5 (*Z*-5a, *Z*-5b, *Z*-5c, *Z*-5d, *Z*-5e, *Z*-5f, *Z*-5g) o *Z*-6 (*Z*-6a, *Z*-6b, *Z*-6c, *Z*-6d) tal como se ha definido en la presente. Preferentemente, *Z* representa *Z*-1, *Z*-2 o *Z*-3 y, en particular, *Z*-2 o *Z*-3. Más preferentemente, *Z* representa *Z*-1, *Z*-2 o *Z*-3 cuando *X* es C(O) y, en particular, *Z* representa *Z*-2 o *Z*-3 cuando *X* es C(O).

En algunas realizaciones de la invención, *Z* representa:

Z-1 donde *B*¹ y *B*² representan C(*R*⁷)(*R*⁸);

Z-2 donde *B*¹, *B*² y *B*³ representan independientemente C(*R*⁷)(*R*⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de *B*¹, *B*² y *B*³ puede ser O, NR⁹ o C(=O);

- 50 *Z*-3 donde *B*¹, *B*², *B*³ y *B*⁴ representan independientemente C(*R*⁷)(*R*⁸), NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de *B*¹, *B*², *B*³ y *B*⁴ puede ser NR⁹ y uno de *B*¹, *B*², *B*³ y *B*⁴ puede ser C(=O);

Z-3 donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser O, NR⁹ o C(=O);

Z-6a donde Y representa C(R⁷)=C(R⁸); o Z-6c donde Y representa alquileo C₂₋₄.

Más preferentemente, Z representa:

- 5 Z-2 donde B¹ y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O) donde únicamente uno de B¹ y B³ puede ser un O, NR⁹ o C(=O), y B² representa C(R⁷)(R⁸); o

Z-3 donde B¹, B² y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O) donde únicamente uno de B¹, B² y B⁴ puede ser O, NR⁹ o C(=O), y B³ representa C(R⁷)(R⁸).

En otras realizaciones de la invención, Z representa:

- 10 Z-2 donde B¹ y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O) donde únicamente uno de B¹ y B³ puede ser O o C(=O) y B² representa C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

Z-2 donde B¹ y B² son C(R⁷)(R⁸) donde R⁷ y R⁸ se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (y preferentemente hidrógeno o metilo) y B³ es O o C(=O) (y preferentemente O); o

- 15 Z-3 donde B¹, B² y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O) donde únicamente uno de B¹, B² y B⁴ puede ser un O, NR⁹ o C(=O) y B³ representa C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

Z-3 donde B¹, B² y B³ son C(R⁷)(R⁸) donde R⁷ y R⁸ se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (y preferentemente hidrógeno o metilo) y B⁴ es O o C(=O) (y preferentemente O).

- 20 En algunas realizaciones de la invención, Z representa:

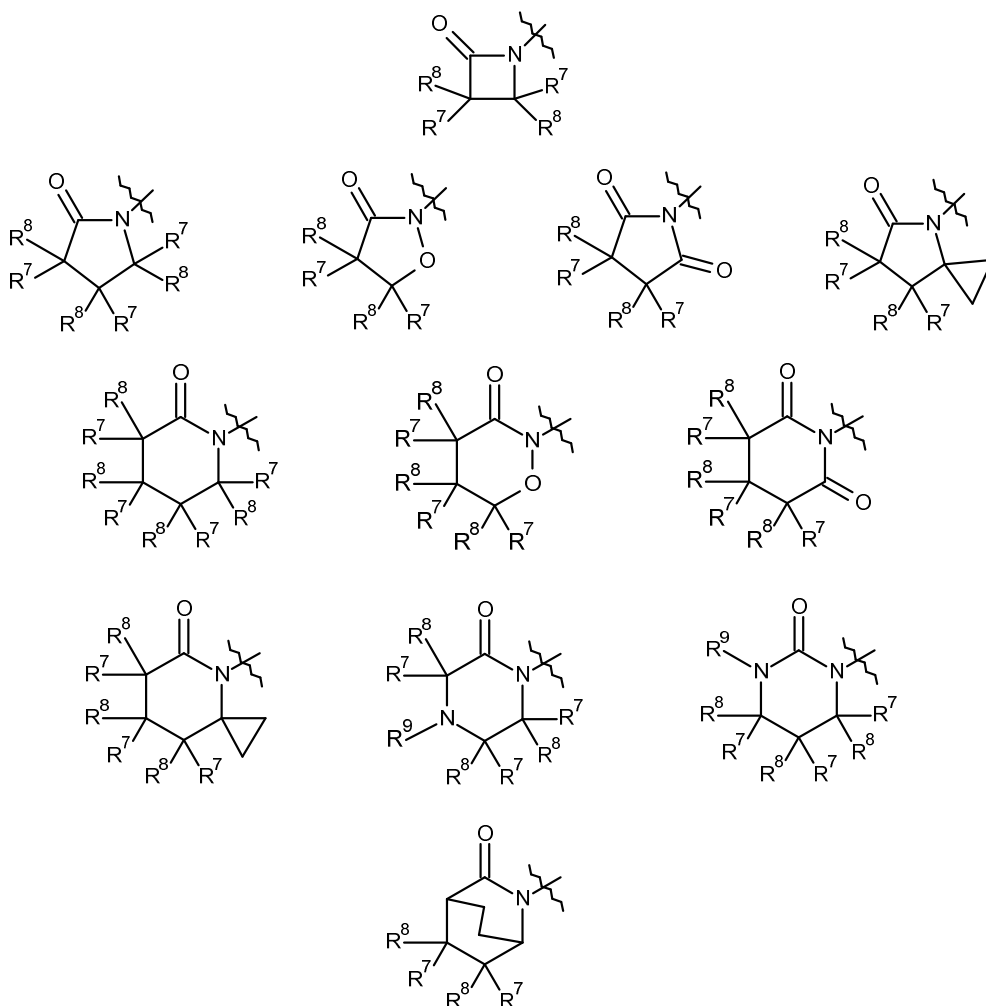
Z-3 donde B¹ y B³ representan C(R⁷)(R⁸), B² representa NR⁹ y B⁴ es C(=O).

De otro modo, de acuerdo con la invención, cuando X es C(O) y n es 1, Z está representado por Z-1 donde B¹ y B² representan C(R⁷)(R⁸); o Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser O o C(=O); o Z-3 donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser O o C(=O); o Z-6a donde Y representa C(R⁷)=C(R⁸); o Z-6c donde Y representa alquileo C₂₋₄; o cuando X es S(O)₂, Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸). Más preferentemente, cuando X es C(O), Z es Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸) u O, donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser O; o Z-3 donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸) u O, donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser O.

- 30 En otras realizaciones de la invención, cuando X es C(O) y n es 1, Z está representado por Z-1 donde B¹ y B² representan C(R⁷)(R⁸); o Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser O o C(=O); o Z-3 donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser O o C(=O); o Z-6a donde Y representa C(R⁷)=C(R⁸); o Z-6c donde Y representa alquileo C₂₋₄; o cuando X es S(O)₂, Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸).

- 35 En algunas realizaciones de la invención, en Z-3, B¹, B², B³ y B⁴ pueden representar independientemente C(R⁷)(R⁸), O, S, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser un grupo seleccionado entre O, S, NR⁹ o C(=O).

Los grupos Z preferidos incluyen:



R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . Preferentemente, R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi. Más preferentemente, R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi. Aún más preferentemente, R^7 es hidrógeno o metilo y R^8 representa hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi. Todavía más preferentemente, R^7 y R^8 representan independientemente hidrógeno o metilo.

R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)N(R^{10})R^{11}$, $S(O)_2R^{10}$ o $S(O)_2N(R^{10})R^{11}$, donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con halógeno o ciano. Preferentemente, R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$ o $C(O)N(R^{10})R^{11}$, donde alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con halógeno o ciano. Más preferentemente, R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)N(R^{10})R^{11}$, $S(O)_2R^{10}$ o $S(O)_2N(R^{10})R^{11}$. Aún más preferentemente, R^9 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$ o $C(O)N(R^{10})R^{11}$.

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-(alquilo C_{1-2}), (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}), donde alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-(alquilo C_{1-2}) y (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}) están sustituidos opcionalmente con halógeno o ciano. Preferentemente, R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}).

R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4}). Preferentemente, R^{11} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones de acuerdo con la invención (en los compuestos de Fórmula (I)):

Preferentemente, A^1 es N o CR^1 , donde R^1 es hidrógeno o halógeno;

A^2 es CR^2 y R^2 es hidrógeno; A^3 es CR^3 y R^3 es hidrógeno; y A^4 es CR^4 y R^4 es hidrógeno;

n es 0 o 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno o R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo o R⁵ y R⁶ son metilo;

X es C(O) o S(O)₂;

5 Z representa Z-2 donde B¹ y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹ y B³ puede ser un O, NR⁹ o C(=O) y B² representa C(R⁷)(R⁸); o Z-3 donde B¹, B² y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B⁴ puede ser un O, NR⁹ o C(=O) y B² representa C(R⁷)(R⁸);

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi;

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰ o C(O)N(R¹⁰)R¹¹.

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); y

10 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Más preferentemente, A¹ representa CR¹ y R¹ es hidrógeno; A² es CR² y R² es hidrógeno; A³ es CR³ y R³ es hidrógeno; y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

n es 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

15 X es C(O);

Z representa Z-2 donde B¹ y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹ y B³ puede ser un O, NR⁹ o C(=O) y B² representa C(R⁷)(R⁸); o Z-3 donde B¹, B² y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B⁴ puede ser un O, NR⁹ o C(=O) y B² representa C(R⁷)(R⁸);

20 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi;

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰ o C(O)N(R¹⁰)R¹¹;

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); y

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

En otras realizaciones de acuerdo con la invención:

25 Preferentemente, A¹ representa N o CR¹, donde R¹ se selecciona entre hidrógeno o fluoro;

A² es CR² y R² es hidrógeno; A³ es CR³ y R³ es hidrógeno; y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

n es 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno o R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo o R⁵ y R⁶ son metilo;

Z, cuando X es C(O), representa Z-1, Z-2, Z-3, Z-5a o Z-5c, o

30 Z, cuando X es S(O)₂, representa Z-2 o Z-3; y

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi.

Más preferentemente, A¹ representa N o CR¹, donde R¹ se selecciona entre hidrógeno o fluoro;

A² es CR² y R² es hidrógeno; A³ es CR³ y R³ es hidrógeno; y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

n es 1;

35 R⁵ y R⁶ son hidrógeno o R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo o R⁵ y R⁶ son metilo;

X es C(O);

Z representa Z-1, Z-2, Z-3, Z-6a o Z-6c; y

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi.

Aún más preferentemente, A¹ representa N o CR¹, donde R¹ es hidrógeno;

40 A² es CR² y R² es hidrógeno, A³ es CR³ y R³ es hidrógeno y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

n es 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

X es C(O);

5 Z representa Z-1 donde B¹ y B² representan C(R⁷)(R⁸); Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser O o C(=O); Z-3 donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser O o C(=O); Z-6a donde Y es C(R⁷)(CR⁸) o Z-6c donde Y es alquileo C₂₋₄; y

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi.

10 Todavía más preferentemente, A¹ representa CR¹ y R¹ es hidrógeno, A² es CR² y R² es hidrógeno, A³ es CR³ y R³ es hidrógeno y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

n es 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

X es C(O);

15 Z representa Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸) u O, donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser O, o Z-3 donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸) u O, donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser O; y

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno o metilo.

Todavía más preferentemente, A¹ representa CR¹ y R¹ es hidrógeno, A² es CR² y R² es hidrógeno, A³ es CR³ y R³ es hidrógeno y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

20 n es 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

X es C(O);

Z representa Z-2, donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), o Z-3, donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸); y

25 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno o metilo.

En más realizaciones adicionales de la invención:

Preferentemente, A¹ es N o CR¹ y R¹ es hidrógeno o flúor, A² es CR² y R² es hidrógeno, A³ es N o CR³ y R³ es hidrógeno o flúor y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

n es 1;

30 R⁵ y R⁶ son hidrógeno o R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo o R⁵ y R⁶ son metilo;

X es C(O);

Z representa:

Z-1, donde B¹ y B² son C(R⁷)(R⁸) y donde R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi;

35 Z-2, donde B¹ es C(R⁷)(R⁸) donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, B² es C(R⁷)(R⁸) donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y B³ es C(R⁷)(R⁸) donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, O o C(=O);

40 Z-3, donde B¹ se selecciona entre C(R⁷)(R⁸) y donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄ o NR⁹, donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄; B² se selecciona entre C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, o NR⁹, donde R⁹ se selecciona entre C(O)N(R¹⁰)R¹¹ o S(O)₂N(R¹⁰)R¹¹, donde R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno o metilo y R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo o metoxi; B³ es C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y B⁴ se selecciona entre C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, O o C(=O), donde únicamente uno de B¹ y B² puede ser NR⁹;

45 Z-5c, donde a es 0 o 1 y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

Z-5g, donde a es 0 o 1 y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; o

Z-6c, donde Y es alquileo C₂₋₃ y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

Más preferentemente, A¹ es CR¹ y R¹ es hidrógeno, A² es CR² y R² es hidrógeno, A³ es CR³ y R³ es hidrógeno y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

5 n es 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

X es C(O);

Z representa:

10 Z-1, donde B¹ y B² son C(R⁷)(R⁸) y donde R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi;

Z-2, donde B¹ es C(R⁷)(R⁸) donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, B² es C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; y B³ es C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, O o C(=O);

15 Z-3, donde B¹ se selecciona entre C(R⁷)(R⁸) y donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, o NR⁹, donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄; B² se selecciona entre C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, o NR⁹, donde R⁹ se selecciona entre C(O)N(R¹⁰)R¹¹ o S(O)₂N(R¹⁰)R¹¹, donde R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno o metilo y R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo o metoxi; B³ es C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; y B⁴ se selecciona entre C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, O o C(=O), donde únicamente uno de B¹ y B² puede ser NR⁹;

Z-5c, donde a es 0 y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

Z-5g, donde a es 0 y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; o

Z-6c, donde Y es alquileo C₂₋₃ y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

25 Aún más preferentemente, A¹ es CR¹ y R¹ es hidrógeno, A² es CR² y R² es hidrógeno, A³ es CR³ y R³ es hidrógeno y A⁴ es CR⁴ y R⁴ es hidrógeno;

n es 1;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

X es C(O);

Z representa:

30 Z-1, donde B¹ y B² son C(R⁷)(R⁸) y donde R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

Z-2, donde B¹ es C(R⁷)(R⁸) donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, B² es C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; y B³ es C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, O o C(=O);

35 Z-3, donde B¹ se selecciona entre C(R⁷)(R⁸) y donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, o NR⁹, donde R⁹ se selecciona entre hidrógeno o metilo; B² se selecciona entre C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, o NR⁹, donde R⁹ se selecciona entre C(O)N(R¹⁰)R¹¹ o S(O)₂N(R¹⁰)R¹¹, donde R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno o metilo y R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo o metoxi; B³ es C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; y B⁴ se selecciona entre C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, o C(=O), donde únicamente uno de B¹ y B² puede ser NR⁹;

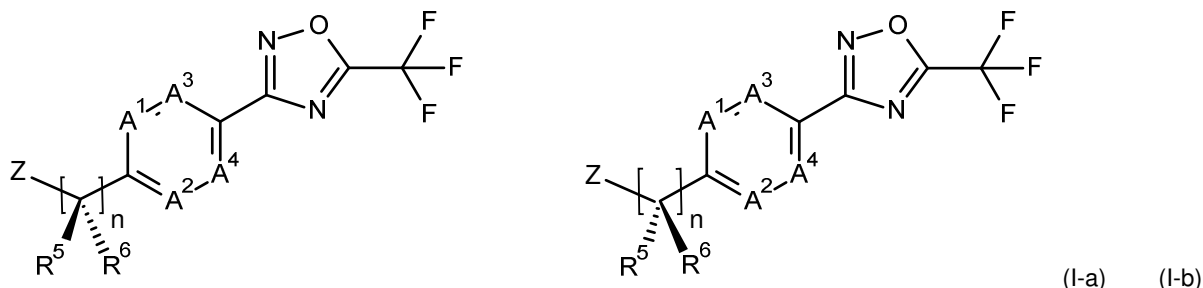
Z-5c, donde a es 0 y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

Z-5g, donde a es 0 y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo; o

Z-6c, donde Y es etileno y R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

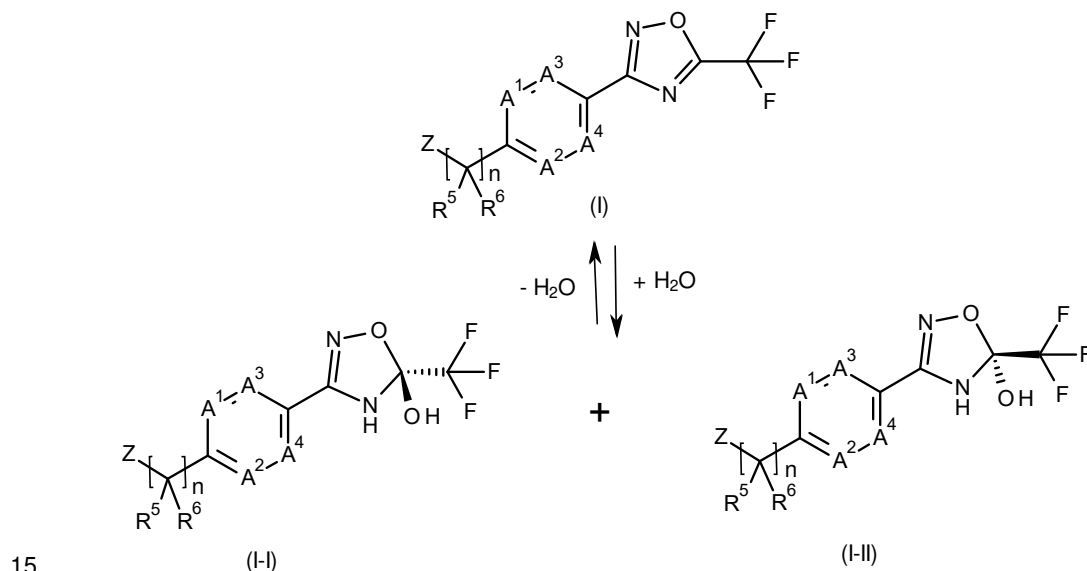
45 Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona entre un compuesto A-1 a A-70 descrito en la Tabla A (más adelante), un compuesto B-1 a B-4 descrito en la Tabla B (más adelante), un compuesto C-1 a C-3 descrito en la Tabla C (más adelante) o un compuesto D-1 descrito en la Tabla D (más adelante).

Los compuestos de la presente invención pueden ser enantiómeros del compuesto de Fórmula (I) según están representados por una Fórmula (I-a) o una Fórmula (I-b), donde n es 1 y R⁵ y R⁶ son diferentes.



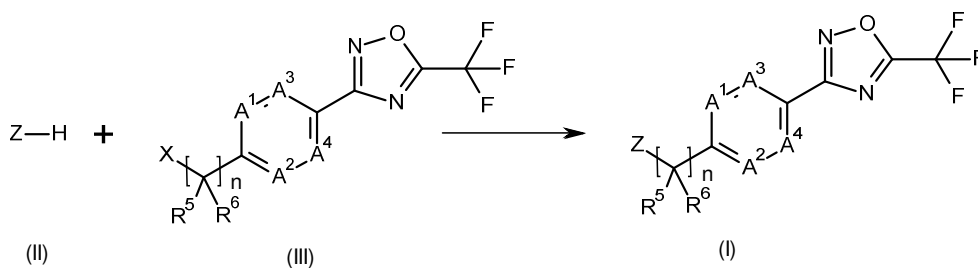
Se sobreentiende que cuando están en medios acuosos, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden estar presentes en un equilibrio reversible con las correspondientes formas hidratadas covalentemente (es decir, los compuestos de fórmula (I-I) y fórmula (I-II) tal como se muestran a continuación) en el motivo CF₃-oxadiazol. Este equilibrio dinámico puede ser importante para la actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I).

Las designaciones de n, A¹, A², A³, A⁴, Z (X, Y, a, B¹, B², B³, B⁴, B⁵), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, en referencia a los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se aplican, generalmente, a los compuestos de Fórmula (I-I) y Fórmula (I-II), así como también a las divulgaciones específicas de las combinaciones de n, A¹, A², A³, A⁴, Z (X, Y, a, B¹, B², B³, B⁴, B⁵), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, según están representadas en las Tablas 1a a 1d más adelante o los compuestos A-1 a A-70 descritos en la Tabla A (más adelante), los compuestos B-1 a B-4 descritos en la Tabla B (más adelante), los compuestos C-1 a C-3 descritos en la Tabla C (más adelante) o el compuesto D-1 descrito en la Tabla D (más adelante).



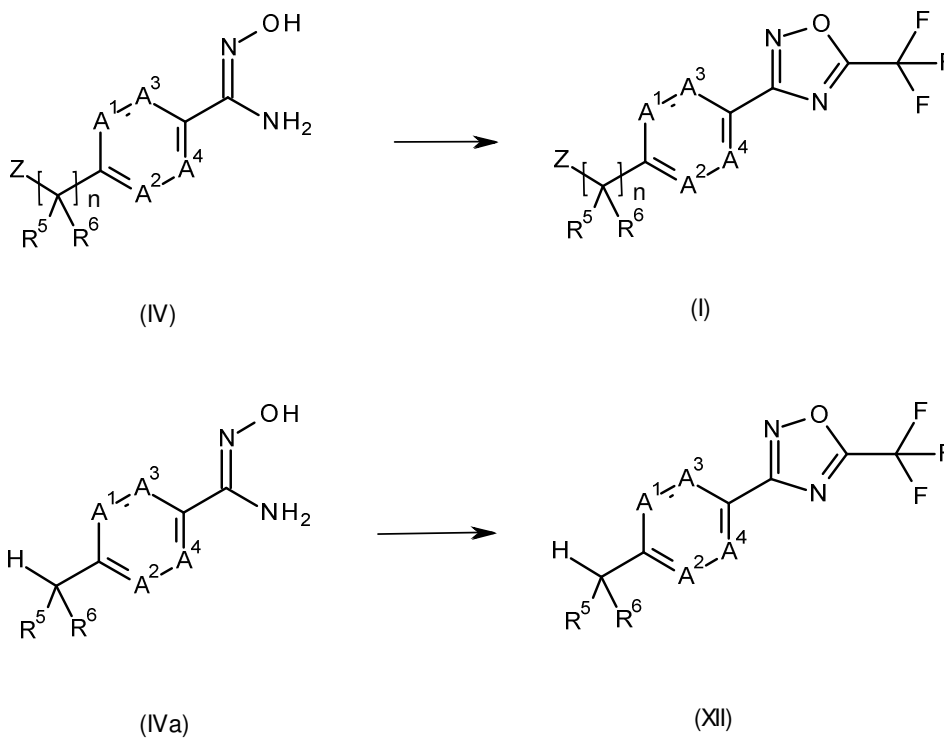
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas 1 a 10, en los que, a menos que se indique lo contrario, la definición de cada variable es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III), donde X es F, Cl, Br, I u OSO₂Me, mediante el tratamiento con compuestos de fórmula (II), en presencia de una base (p. ej., hexametildisilazida de litio, *n*-butillitio, Cs₂CO₃, CSF, K₂CO₃ o NaH) en un disolvente adecuado (p. ej., dimetilformamida, acetona o tetrahidrofurano) a una temperatura entre -78 °C y 25 °C. Además, algunas reacciones puede que únicamente se produzcan a una temperatura más elevada y/o en presencia de un sistema catalizador tal como CuI/dimetiletilenodiamina o Pd(OAc)₂/Xantphos. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a: los documentos WO 2004/087646; WO 2013/132253; Garcia, M. *et al Org. Biomol. Chem.* **2004**, *11*, 1633; Guyonner, M. y Baudoin, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 398; Philipps, D. P. *et al. Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7293. Esta reacción se muestra en el Esquema 1.



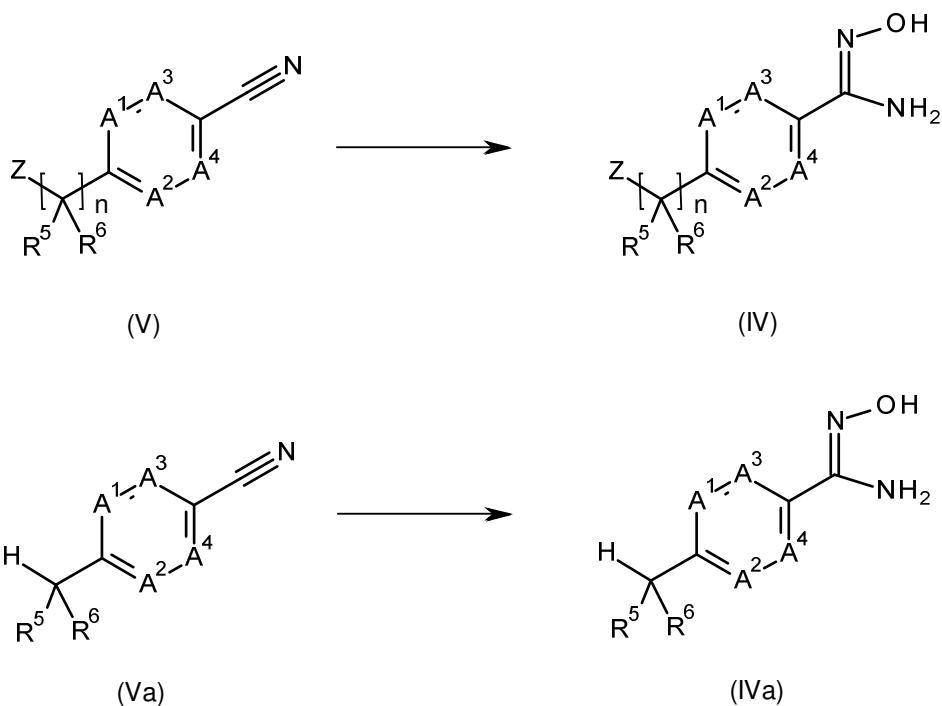
Esquema 1

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I), o los compuestos de fórmula (XII), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) o (IVa), respectivamente, mediante el tratamiento con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base (p. ej., piridina o 4-dimetilaminopiridina) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o etanol, a una temperatura entre 25 °C y 75 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a: los documentos WO 2003/028729 y WO 2010/045251. Esta reacción se muestra en el Esquema 2.



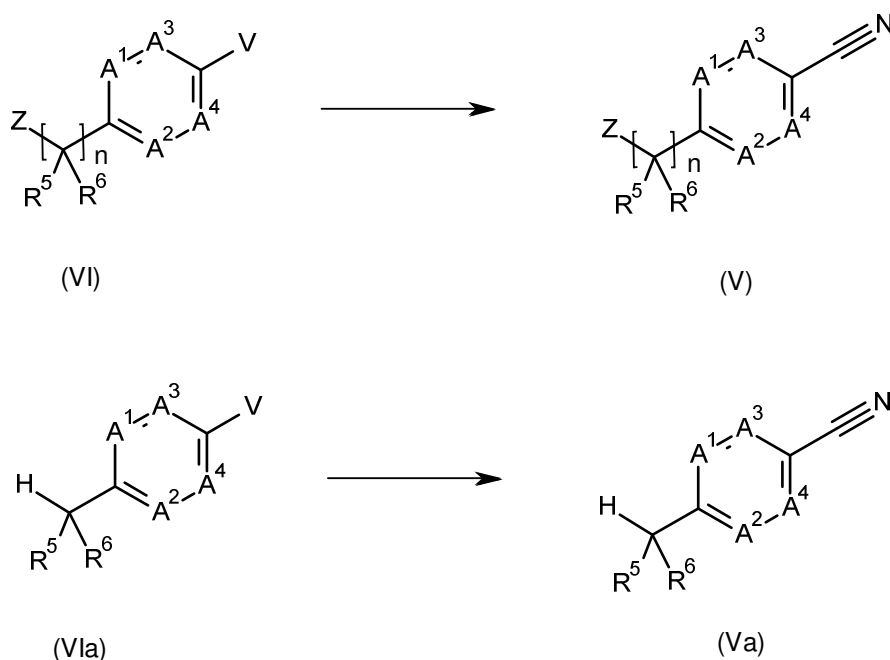
Esquema 2

Los compuestos de fórmula (IV) y (IVa) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) y (Va), respectivamente, tratándolos con la sal clorhídrica de hidroxilamina en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura entre 0 °C y 65 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a Kitamura, S. *et al. Chem. Pharm. Bull.* (2001), 49, 268 y el documento WO 2013/066838. Esta reacción se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

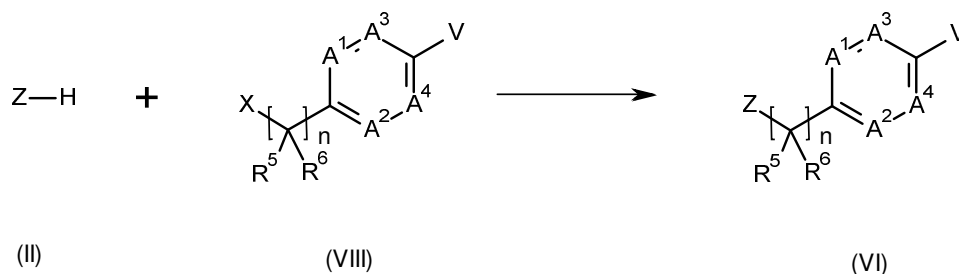
Los compuestos de fórmula (V) y (Va) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) y (VIa), respectivamente, donde V es Br o I, mediante una reacción con un metal como promotor con un reactivo de tipo cianuro adecuado, tal como Pd(0)/Zn(CN)₂ o CuCN, en un disolvente adecuado (p. ej., dimetilformamida o *N*-metilpirrolidona) a una temperatura elevada entre 100 °C y 120 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a los documentos US 2007/0155739 y WO 2009/022746. Esta reacción se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4

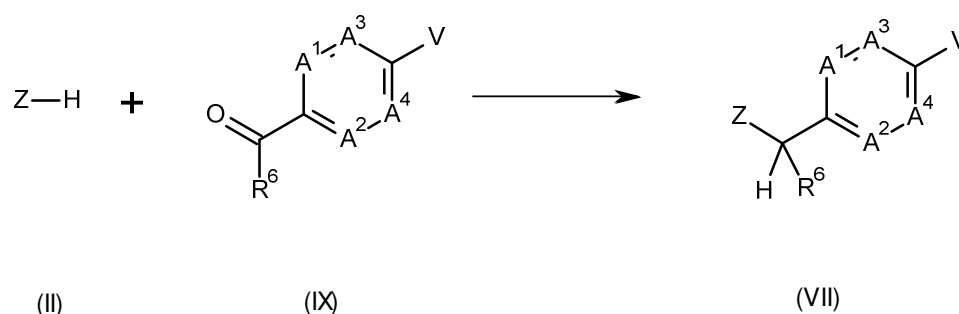
Los compuestos de fórmula (VI), donde V es Br o I o CN (que corresponde también al compuesto (V)), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII), donde X es F, Cl, Br, I u OSO₂Me, mediante el tratamiento con compuestos de fórmula (II), en presencia de una base (p. ej., hexametildisilazida de litio, *n*-butillitio, Cs₂CO₃, CSF, K₂CO₃ o NaH) en un disolvente adecuado (p. ej., dimetilformamida, acetona o tetrahidrofurano) a una temperatura entre -78 °C y 25 °C. Además, algunas reacciones puede que únicamente se produzcan a una temperatura más

elevada y/o en presencia de un sistema catalizador tal como CuI/dimetiltilenodiamina o Pd(OAc)₂/Xantphos. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a: los documentos WO 2004/087646; WO 2013/132253; Garcia, M. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *11*, 1633; Guyonner, M. y Baudoin, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 398; Philipps, D. P. *et al. Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7293. Esta reacción se muestra en el Esquema 5.



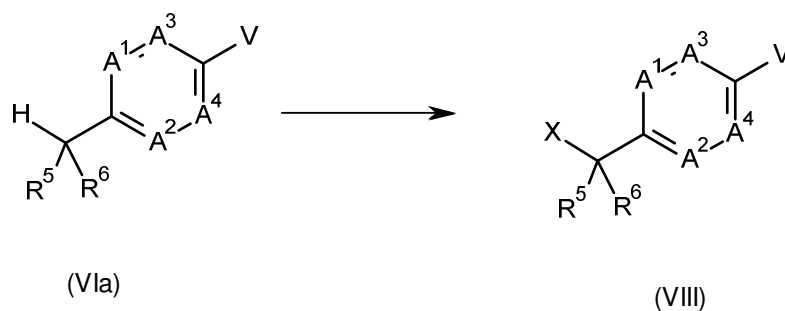
Esquema 5

Los compuestos de fórmula (VII) (es decir, compuestos de Fórmula (VI) donde R^5 es H) donde V es Br, I o CN, se pueden preparar a partir de los compuestos carbonílicos de fórmula (IX), mediante el tratamiento con compuestos de fórmula (II) en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, (p. ej., metanol o etanol), a una temperatura entre 0 °C y 100 °C; añadiendo después un reactivo reductor (p. ej., $NaBH_4$ o $NaBH_3CN$). Para consultar ejemplos relacionados, remítase a: los documentos WO 2013/071232 y WO 2013/066838. Esta reacción se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6

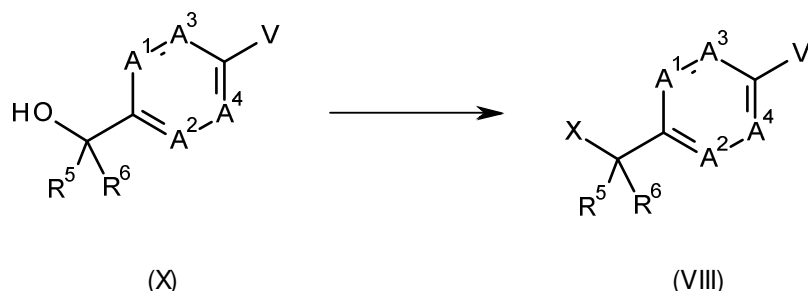
Los compuestos de fórmula (VIII), donde V es Br, I o CN y X es Cl o Br, están comercializados o se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIa) mediante el tratamiento con una fuente de halógeno (p. ej., *N*-bromosuccinimida (NBS) o *N*-clorosuccinimida (NCS)) y un iniciador radicalario, tal como (PhCO₂)₂ o azobisisobutironitrilo (AIBN), en presencia de luz ultravioleta, en un disolvente adecuado, tal como tetraclorometano, a temperaturas entre 55 °C y 100 °C. Para consultar ejemplos relacionados remítase a Liu, S. *et al Synthesis* (2001), 14, 2078 y Kompella, A. *et al Org. Proc. Res. Dev.* (2012), 16, 1794. Esta reacción se muestra en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula (VIa) están comercializados.



Esquema 7

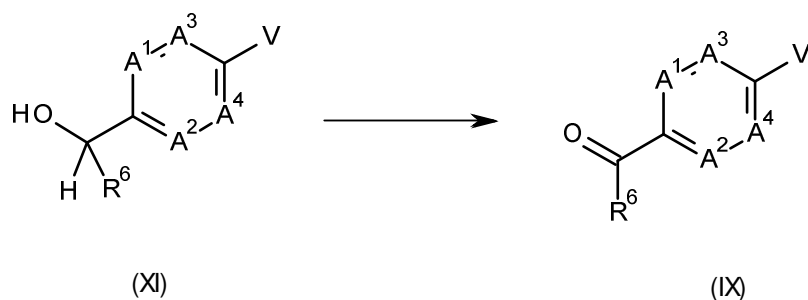
Como alternativa, los compuestos de fórmula (VIII), donde X es Cl, Br, I u OSO₂Me están comercializados o se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X), donde V es Br, I o CN, mediante el tratamiento con una fuente de halógeno (p. ej., CBr₄, CCl₄ o I₂) en presencia de trifenilfosfina o con cloruro de metanosulfonilo (ClSO₂Me), en un disolvente adecuado (p. ej., diclorometano o 1,2-dicloroetano) a una temperatura entre 0 °C y 80 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a Liu, H. *et al Bioorg. Med. Chem.* (2008), 16, 10013, el documento WO 2014/020350

y Kompella, A. *et al Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2001), 1, 3161. Los compuestos de fórmula (X) están comercializados. Esta reacción se muestra en el Esquema 8.



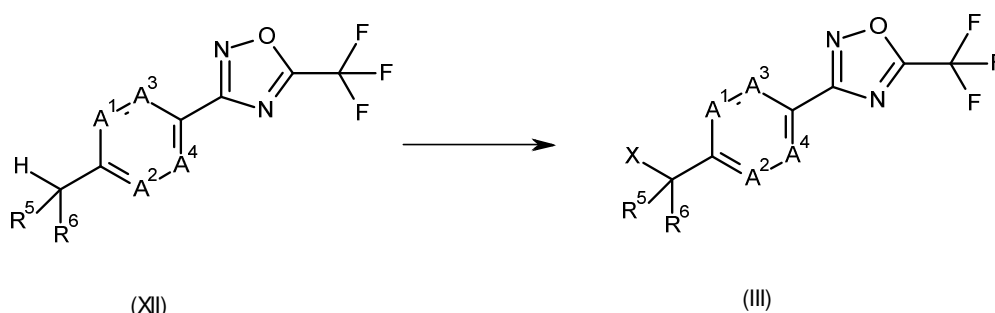
Esquema 8

- 5 Los compuestos de fórmula (IX), donde V es Br, I o CN, están comercializados o se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI) (compuesto (X) cuando R⁵ is H) mediante el tratamiento con un reactivo oxidante (p. ej., KMnO₄ o MnO₂) en un disolvente adecuado, (p. ej., dioxano o diclorometano) a una temperatura entre 25 °C y 110 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a los documentos WO 2003/0087940 y WO 2008/104306. Los compuestos de fórmula (XI) están comercializados. Esta reacción se muestra en el Esquema 9.



Esquema 9

- 10 Los compuestos de fórmula (III), donde X es Cl o Br, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XII) mediante el tratamiento con una fuente de halógeno (p. ej., N-bromosuccinimida (NBS) o N-clorosuccinimida (NCS)) y un iniciador radicalario (p. ej., (PhCO₂)₂ o azobisisobutironitrilo (AIBN)) en un disolvente adecuado, tal como tetraclorometano a temperaturas entre 55 °C y 100 °C en presencia de luz ultravioleta. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a Liu, S. *et al Synthesis* (2001), 14, 2078 y Kompella, A. *et al Org. Proc. Res. Dev.* (2012), 16, 1794. Esta reacción se muestra en el Esquema 10.



Esquema 10

- 20 Como ya se ha indicado, sorprendentemente, se acaba de descubrir que los compuestos novedosos de fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen, a efectos prácticos, un nivel muy ventajoso de actividad biológica para proteger plantas contra enfermedades que están provocadas por hongos.

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en el sector agrícola y campos de uso relacionados, p. ej., como principios activos para controlar plagas en plantas o en materiales inertes para controlar microorganismos responsables de su descomposición u organismos potencialmente dañinos para el ser humano. Los compuestos novedosos se diferencian por su excelente actividad con tasas de aplicación bajas, por ser bien tolerados por plantas y por ser ecológicos. Tienen unas propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles, y pueden utilizarse para

proteger numerosas plantas de cultivo. Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para inhibir o destruir las plagas que aparecen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, a la vez que también protegen las partes de aquellas plantas que crecen más tarde, p. ej., de los microorganismos fitopatógenos.

- 5 La presente invención se refiere además a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios recolectados susceptibles de ser atacados por microbios mediante el tratamiento de las plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios recolectados donde se aplica una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a las plantas, a partes de estas o al emplazamiento de estas.

- 10 También es posible utilizar compuestos de fórmula (I) como fungicidas. El término "fungicida", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que controla, modifica o previene el crecimiento de hongos. La expresión "cantidad eficaz como fungicida" se refiere a la cantidad de un compuesto de este tipo o combinación de compuestos de este tipo que es capaz de producir un efecto sobre el crecimiento de los hongos. Los efectos de control o modificación incluyen toda desviación del desarrollo natural, tal como su exterminación, ralentización y similares, y la prevención incluye una barrera u otra formación defensiva en o sobre una planta para prevenir la infección fúngica.

- 15 También puede ser posible emplear los compuestos de fórmula (I) como agentes de revestimiento para tratar el material de propagación vegetal, p. ej., semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o esquejes vegetales, para protegerlo contra infecciones fúngicas, así como también contra hongos fitopatógenos presentes en el suelo. El material de propagación se puede tratar con una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) antes de plantarlo, por ejemplo, las semillas se pueden revestir antes de ser sembradas. Los compuestos activos de fórmula (I) también pueden aplicarse a granos (recubrimiento), ya sea impregnando las semillas en una formulación líquida o recubriéndolas con una formulación sólida. La composición también se puede aplicar al sitio de siembra cuando el material de propagación está siendo plantado, por ejemplo, al surco de la semilla durante la siembra. La invención se refiere también a tales métodos de tratamiento del material de propagación vegetal y al material de propagación vegetal tratado de tal modo.

- 25 Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear para controlar hongos en áreas relacionadas, por ejemplo, en la protección de materiales técnicos, que incluyen la madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos y en la gestión sanitaria.

Además, la invención se podría utilizar para proteger materiales inertes contra ataques fúngicos, p. ej., madera, paneles para tabicar y pintura.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) son eficaces, por ejemplo, contra hongos y vectores fúngicos de enfermedades, así como también bacterias y virus fitopatógenos. Estos hongos y vectores fúngicos de enfermedades, así como también las bacterias y virus fitopatógenos, son, por ejemplo:

- 35 *Absidia corymbifera*, *Alternaria* spp, *Aphanomyces* spp, *Ascochyta* spp, *Aspergillus* spp. que incluyen *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terrus*, *Aureobasidium* spp. que incluyen *A. pullulans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blumeria graminis*, *Bremia lactucae*, *Botryosphaeria* spp. que incluyen *B. dothidea*, *B. obtusa*, *Botrytis* spp. que incluyen *B. cinerea*, *Candida* spp. que incluyen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Cephalosporium fragrans*, *Ceratocystis* spp, *Cercospora* spp. que incluyen *C. arachidicola*, *Cercosporidium personatum*, *Cladosporium* spp, *Claviceps purpurea*, *Coccidioides immitis*, *Cochliobolus* spp, *Colletotrichum* spp. que incluyen *C. musae*, *Cryptococcus neoformans*, *Diaporthe* spp, *Didymella* spp, *Drechslera* spp, *Elsinoe* spp, 40 *Epidermophyton* spp, *Erwinia amylovora*, *Erysiphe* spp. que incluyen *E. cichoracearum*, *Eutypa lata*, *Fusarium* spp. que incluyen *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani*, *Gaeumannomyces graminis*, *Gibberella fujikuroi*, *Gloeodes pomigena*, *Gloeosporium musarum*, *Glomerella cingulata*, *Guignardia bidwellii*, *Gymnosporangium juniperi-virginianae*, *Helminthosporium* spp, *Hemileia* spp, *Histoplasma* spp. que incluyen *H. capsulatum*, *Laetisaria fuciformis*, *Leptographium lindbergi*, *Leveillula taurica*, 45 *Lophodermium seditiosum*, *Microdochium nivale*, *Microsporium* spp, *Monilinia* spp, *Mucor* spp, *Mycosphaerella* spp. que incluyen *M. graminicola*, *M. pomi*, *Oncobasidium theobromaeon*, *Ophiostoma piceae*, *Paracoccidioides* spp, *Penicillium* spp. que incluyen *P. digitatum*, *P. italicum*, *Petriellidium* spp, *Peronosclerospora* spp. que incluyen *P. maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi*, *Peronospora* spp, *Phaeosphaeria nodorum*, *Phakopsora pachyrhizi*, *Phellinus igniarius*, *Phialophora* spp, *Phoma* spp, *Phomopsis viticola*, *Phytophthora* spp. que incluyen *P. infestans*, *Plasmopara* spp. que incluyen *P. halstedii*, *P. viticola*, *Pleospora* spp., *Podosphaera* spp. que incluyen *P. leucotricha*, *Polymyxa graminis*, *Polymyxa betae*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Pseudomonas* spp, *Pseudoperonospora* spp. que incluyen *P. cubensis*, *P. humuli*, *Pseudopeziza tracheiphila*, *Puccinia* Spp. que incluyen *P. hordei*, *P. recondita*, *P. striiformis*, *P. tritici*, *Pyrenopeziza* spp, *Pyrenophora* spp, *Pyricularia* spp. que incluyen *P. oryzae*, *Pythium* spp. que incluyen *P. ultimum*, *Ramularia* spp, *Rhizoctonia* spp, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhynchosporium* spp, 55 *Scedosporium* spp. que incluyen *S. apiospermum* y *S. prolificans*, *Schizothyrium pomi*, *Sclerotinia* spp, *Sclerotium* spp, *Septoria* spp, que incluyen *S. nodorum*, *S. tritici*, *Sphaerotheca macularis*, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*), *Sporothrix* spp, *Stagonospora nodorum*, *Stemphylium* spp, *Stereum hirsutum*, *Thanatephorus cucumeris*, *Thielaviopsis basicola*, *Tilletia* spp, *Trichoderma* spp. que incluyen *T. harzianum*, *T. pseudokoningii*, *T. viride*, *Trichophyton* spp, *Typhula* spp, *Uncinula necator*, *Urocystis* spp, *Ustilago* spp, *Venturia* spp. que incluyen *V. inaequalis*, 60 *Verticillium* spp y *Xanthomonas* spp.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear, por ejemplo, en el césped, en plantas ornamentales tales como flores, arbustos, árboles latifolios o perennifolios, por ejemplo, coníferas, así como también para la inyección de árboles, gestión de plagas y similares.

Dentro del alcance de la presente invención, los cultivos diana y/o plantas útiles que se han de proteger comprenden normalmente cultivos perennes y anuales tales como plantas de bayas, por ejemplo, moras, arándanos azules, arándanos rojos, frambuesas y frutillas; cereales, por ejemplo, cebada, maíz, mijo, avena, arroz, centeno, sorgo, triticale y trigo; plantas que producen fibra, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute y sisal; cultivos de campo, por ejemplo, azúcar y remolacha forrajera, café, lúpulos, mostaza, colza oleaginosa (canola), amapola, caña de azúcar, girasol, té y tabaco; árboles frutales, por ejemplo, los que producen manzana, damasco, palta, banana, cereza, cítricos, nectarina, durazno, pera y ciruela; pastos, por ejemplo, grama común, pasto azul, *Agrostis*, *Eremocloa ophiuroides*, festuca, *Lolium*, pasto de San Agustín y pasto Zoysia; hierbas tales como albahaca, borraja, cebolletas, cilantro, lavanda, apio de monte, menta, orégano, perejil, romero, salvia y tomillo; legumbres, por ejemplo, porotos, lentejas, arvejas y soja; frutos secos, por ejemplo, almendra, anacardo, cacahuete, avellana, maní, pacana, pistacho y nuez; palmeras, por ejemplo, palmera oleaginosa; plantas ornamentales, por ejemplo, flores, arbustos y árboles; otros árboles, por ejemplo, de cacao, coco, oliva y caucho; hortalizas, por ejemplo, espárragos, berenjena, brócoli, col, zanahoria, pepino, ajo, lechuga, zapallito, melón, quingombó, cebolla, pimienta, papa, calabaza, ruibarbo, espinaca y tomate; y vides, por ejemplo, uvas.

Se debe sobreentender que la expresión "plantas útiles" también incluye las plantas útiles que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas, tales como bromoxinilo, o a clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo, primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enolpivovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina-sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de cultivo selectivo o de ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (canola). Los ejemplos de cultivos que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

Se debe sobreentender que la expresión "plantas útiles" también incluye plantas útiles que han sido transformadas utilizando técnicas de ADN recombinante, las cuales son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Algunos ejemplos de estas plantas son: YieldGard® (variedad del maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedad del maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad del maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(b1)); Starlink® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® (variedad del maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina-*N*-acetiltransferasa (PAT, por sus siglas en inglés) para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad del algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedad del algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad del algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una toxina CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad del algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de la papa que expresa una toxina CryIIIA); NatureGard® Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del gusano barrenador del maíz (CB, por sus siglas en inglés) Bt11), Agrisure® RW (rasgo del gusano de la raíz del maíz) y Protecta®.

Se debe sobreentender que el término "cultivos" también incluye las plantas de cultivo que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que sean capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Las toxinas que pueden ser expresadas por estas plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis* tales como δ -endotoxinas, p. ej., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), p. ej., Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de nematodos que colonizan bacterias, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispa y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas de plantas tales como lectinas de arvejas, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de la tripsina, inhibidores de la serina-proteasa, inhibidores de la patatina, cistatina, papaína; proteínas que desactivan ribosomas (RIP, por sus siglas en inglés) tales como ricina, RIP del maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas que participan en el metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdiesterioide-UDP-glicosiltransferasa, colesterol-oxidasas, inhibidores de la ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de los canales iónicos tales como los bloqueadores de los canales del sodio o el calcio,

esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno-sintasa, bibencilo-sintasa, quitinasas y glucanasas.

Además, en el contexto de la presente invención, se debe sobreentender que las δ -endotoxinas son, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de manera recombinante mediante una combinación nueva de diferentes dominios de estas proteínas (remítase a, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Existe constancia de toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina de origen natural. En tales reemplazos de aminoácidos, preferentemente se insertan secuencias de reconocimiento de proteasas que no están presentes de forma natural en la toxina, tales como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, en el que se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (remítase al documento WO 03/018810).

Se describen ejemplos de estas toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar estas toxinas, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, WO93/07278, WO95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procesos para preparar estas plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas previamente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se describen, por ejemplo, en los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas les confiere a las plantas tolerancia a insectos dañinos. Estos insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos, pero de forma habitual pertenecen especialmente al grupo de los escarabajos (coleópteros), insectos con dos alas (dípteros) y mariposas (lepidópteros).

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

Algunos ejemplos adicionales de tales cultivos transgénicos son:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Consiste en *Zea mays* que se ha modificado genéticamente para que sea resistente al ataque del gusano barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

2. **Maíz Bt176** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Consiste en *Zea mays* que se ha modificado genéticamente para que sea resistente al ataque del gusano barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

3. **Maíz MIR604** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Consiste en maíz que se ha modificado para que sea resistente a insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de la proteasa catepsina G. La preparación de estas plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 03/018810.

4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a ciertos insectos coleópteros.

5. **Algodón IPC 531** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.

6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Consiste en maíz modificado genéticamente para que exprese la proteína Cry1F, con el fin de lograr

resistencia a ciertos insectos lepidópteros, y para que exprese la proteína PAT, con el fin de lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

7. **Maíz NK603 × MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbridas cultivadas de forma convencional mediante el cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 × MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium sp.*, la cual confiere tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también expresa una toxina Cry1Ab obtenida a partir de *Bacillus thuringiensis subesp. kurstaki*, la cual proporciona tolerancia a determinados lepidópteros, incluido el gusano barrenador del maíz europeo.

- 10 El término "emplazamiento", tal como se utiliza en la presente, se refiere a campos en o sobre los cuales crecen las plantas, o donde se siembran semillas de plantas cultivadas o donde se colocarán semillas en el suelo. Este término incluye el suelo, las semillas y las plántulas, así como también la vegetación establecida.

El término "plantas" se refiere a todas las partes físicas de una planta, incluidas las semillas, plántulas, briznas, raíces, tubérculos, tallos, espigas, follaje y frutos.

- 15 Se sobreentenderá que la expresión "material de propagación vegetal" se refiere a partes generativas de la planta, tales como las semillas, las cuales se pueden emplear para la multiplicación de esta última, y a material vegetativo, tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo, papas. Cabe mencionar, por ejemplo, semillas (en el sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También se pueden mencionar plantas germinadas y plantas jóvenes que se van a trasplantar después de que germinen o después de que emerjan del suelo. Estas plantas jóvenes pueden protegerse antes de trasplantarlas mediante un tratamiento total o parcial de inmersión. Preferentemente, se sobreentenderá que el "material de propagación vegetal" se refiere a las semillas.

- 25 Los compuestos de fórmula I se pueden emplear en una forma no modificada o, preferentemente, junto con adyuvantes empleados convencionalmente en el campo de la formulación. Con este fin, se pueden formular convenientemente de una forma conocida para obtener concentrados emulsionables, pastas que se pueden aplicar como recubrimiento, soluciones o suspensiones diluibles o que se pueden pulverizar directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, materiales granulados y también encapsulaciones, p. ej., en sustancias poliméricas. Al igual que para el tipo de composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias predominantes. Las composiciones también pueden contener otros adyuvantes tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o adherentes, así como fertilizantes, dadores de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

- 35 Los adyuvantes y portadores adecuados, p. ej., para uso agrícola, pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en la tecnología de la formulación, p. ej., sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Estos portadores se describen, por ejemplo, en el documento WO 97/33890.

- 40 Los concentrados en suspensión son formulaciones acuosas en las que se suspenden partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo. Estas formulaciones incluyen agentes antisedimentación y agentes dispersantes y pueden incluir, además, un agente humectante para mejorar la actividad, así como también un antiespumante y un inhibidor del crecimiento cristalino. Cuando se utilizan, estos concentrados se diluyen en agua y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se desee tratar. La cantidad de principio activo puede variar entre un 0.5% y un 95% del concentrado.

- 45 Los polvos humectables se presentan en forma de partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otros portadores líquidos. Las partículas contienen el principio activo retenido en una matriz sólida. Las matrices sólidas típicas incluyen tierra de fuller, arcillas caolínicas, sílices y otros sólidos orgánicos o inorgánicos fácilmente humectables. Los polvos humectables normalmente contienen entre un 5% y un 95% del principio activo más una pequeña cantidad del agente humectante, dispersante o emulsionante.

- 50 Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua u otro líquido, y pueden constar únicamente del compuesto activo con un agente emulsionante líquido o sólido, o también pueden contener un portador líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros disolventes orgánicos no volátiles. Cuando se utilizan, estos concentrados se dispersan en agua u otro líquido y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se desee tratar. La cantidad de principio activo puede variar entre un 0.5% y un 95% del concentrado.

- 55 Las formulaciones granulares incluyen tanto extrudados como partículas relativamente gruesas y se aplican comúnmente sin dilución al área en la que se requiere el tratamiento. Los portadores típicos para las formulaciones granulares incluyen arena, tierra de fuller, arcilla atapulgítica, arcillas bentoníticas, arcilla montmorillonítica, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, pumita, pirofilita, caolín, dolomita, escayola, harina de madera, mazorcas de maíz molidas, cáscaras de maní molidas, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesita, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, diatomita, sulfato de

calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben o pueden recubrirse con el compuesto activo. Las formulaciones granulares normalmente contienen entre un 5% y un 25% de principios activos que pueden incluir agentes tensioactivos tales como naftas aromáticas pesadas, queroseno y otras fracciones de petróleo o aceites vegetales; y/o adhesivos tales como dextrinas, pegamento o resinas sintéticas.

- 5 Los polvos finos son mezclas no aglomeradas del principio activo con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como agentes dispersantes y portadores.

Las microcápsulas son normalmente microgotas o gránulos del principio activo envueltos en una carcasa porosa inerte que permite la salida del material envuelto hacia su entorno en tasas controladas. Las microgotas encapsuladas tienen normalmente un diámetro de entre 1 y 50 micrómetros. El líquido envuelto normalmente constituye entre un 50 y un 95% del peso de la cápsula y puede incluir disolvente además del compuesto activo. Los gránulos encapsulados son generalmente gránulos porosos con membranas porosas que sellan las aberturas de los poros de los gránulos, de este modo se retienen las especies activas en forma líquida dentro de los poros de los gránulos. Los gránulos tienen normalmente un diámetro de entre 1 milímetro y 1 centímetro y, preferentemente, de entre 1 y 2 milímetros. Los gránulos se forman por extrusión, aglomeración o perlado, o son de origen natural. Los ejemplos de tales materiales son vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla atapulgítica, serrín y carbón granular. Los materiales de la membrana o la carcasa incluyen cauchos naturales y sintéticos, materiales celulósicos, copolímeros de estireno-butadieno, poliacrilonitrilos, poliácridatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

Otras formulaciones útiles para aplicaciones agroquímicas incluyen simples soluciones del principio activo en un disolvente en el que sea completamente soluble para la concentración deseada, tal como acetona, naftalenos alquilados, xileno y otros disolventes orgánicos. Se pueden utilizar también pulverizadores presurizados, en los que el principio activo se dispersa de forma finamente dividida como resultado de la vaporización de un portador del disolvente dispersante de bajo punto de ebullición.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los adyuvantes y portadores agrícolas adecuados que son útiles para formular las composiciones de la invención en los tipos de formulaciones descritos anteriormente.

Los portadores líquidos que se pueden emplear incluyen, por ejemplo, agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivos, acetona, cetona etil metílica, ciclohexanona, anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos alquílicos, diacetonoalcohol, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, *p*-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, *N,N*-dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, etilenglicol, éter butílico de etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, cetona isoamil metílica, cetona isobutil metílica, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, *m*-xileno, *n*-hexano, *n*-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, *o*-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, propilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, *p*-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de peso molecular superior tales como el alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etc., etilenglicol, propilenglicol, glicerina y *N*-metil-2-pirrolidinona. Generalmente el portador elegido para la dilución de los concentrados es agua.

Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilitica, sílice, arcilla atapulgítica, kieselguhr, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla bentonítica, tierra de fuller, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, pumita, harina de madera, harina de la cáscara de la nuez y lignina.

Se emplea convenientemente una amplia gama de agentes tensioactivos tanto en dichas composiciones líquidas como sólidas, especialmente en las diseñadas para ser diluidas con un portador antes de su aplicación. Estos agentes, cuando se utilizan, normalmente comprenden entre un 0.1% y un 15% en peso de la formulación. Estos pueden ser de naturaleza aniónica, catiónica, no iónica o polimérica y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o con otros fines. Los agentes tensioactivos habituales incluyen sales de alquilsulfatos tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato tales como dodecibencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol y óxido de alquileo, tales como nonilfenol C₁₈ etoxilado; productos de adición de alcohol y óxido de alquileo, tales como alcohol tridecílico C₁₆ etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tales como sulfosuccinato sódico de di(2-etilhexilo); ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio; ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de fosfato mono- y dialquílicos.

Otros adyuvantes utilizados comúnmente en composiciones agrícolas incluyen inhibidores de la cristalización,

modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, modificadores de las microgotas de los aerosoles, pigmentos, antioxidantes, agentes espumantes, agentes antiespumantes, agentes bloqueadores de la luz, agentes compatibilizantes, agentes antiespuma, agentes secuestrantes, tampones y agentes neutralizantes, inhibidores de la corrosión, tintes, odorizantes, agentes de dispersión, potenciadores de la penetración, micronutrientes, emolientes, lubricantes y agentes de adhesivos.

Asimismo, pueden combinarse otros principios o composiciones adicionales activos como biocidas con las composiciones de la invención y utilizarse en los métodos de la invención y aplicarse simultánea o secuencialmente con las composiciones de la invención. Cuando se aplican simultáneamente, estos principios activos adicionales pueden formularse junto con las composiciones de la invención o mezclarse, por ejemplo, en el tanque de pulverización. Estos principios activos adicionales como biocidas pueden ser fungicidas, herbicidas, insecticidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas y/o reguladores del crecimiento de plantas.

Los agentes pesticidas se mencionan en el presente documento utilizando su nombre común y se describen, por ejemplo, en "The Pesticide Manual", 15.^a Ed., Consejo Británico para la Protección de Cultivos, 2009.

Asimismo, las composiciones de la invención también pueden aplicarse con uno o más inductores de resistencia adquirida sistémicamente (inductores "SAR"). Los inductores SAR son conocidos y se describen en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º US 6 919 298 e incluyen, por ejemplo, salicilatos y el inductor SAR comercializado acibenzolar-S-metilo.

Los compuestos de fórmula (I) se utilizan normalmente en forma de composiciones agroquímicas y se pueden aplicar al área de cultivo o a la planta que se desee tratar, simultánea o sucesivamente, con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, p. ej., fertilizantes o dadores de micronutrientes u otros preparados que influyeran el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos o herbicidas no selectivos, así como también insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varios de estos preparados, si se desea junto con otros portadores, tensioactivos o adyuvantes que faciliten la aplicación empleados habitualmente en el campo de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en forma de composiciones (fungicidas) para controlar o proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido tal como se define en la presente, en forma libre o en forma salina útil agroquímicamente, y al menos uno de los adyuvantes mencionados anteriormente.

Por lo tanto, la invención proporciona una composición, preferentemente una composición fungicida, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), un portador aceptable en agricultura y opcionalmente un adyuvante. Un portador agrícola aceptable es, por ejemplo, un portador que sea adecuado para el uso agrícola. Los portadores agrícolas son muy conocidos en la técnica. Preferentemente, dicha composición puede comprender al menos uno o más compuestos activos como pesticidas, por ejemplo, un principio activo fungicida adicional además del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) puede ser el único principio activo de una composición o puede estar mezclado con uno o más principios activos adicionales tales como un pesticida, fungicida, compuesto sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento vegetal, cuando proceda. En algunos casos, un principio activo adicional puede producir actividades sinérgicas inesperadas.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados incluyen los siguientes: fungicidas aminoacídicos acíclicos, fungicidas alifáticos nitrogenados, fungicidas de tipo amida, fungicidas de tipo anilida, fungicidas antibióticos, fungicidas aromáticos, fungicidas que contienen arsénico, fungicidas de tipo cetona aril fenilica, fungicidas de tipo benzamida, fungicidas de tipo benzanilida, fungicidas de tipo bencimidazol, fungicidas de tipo benzotiazol, fungicidas botánicos, fungicidas difenólicos con puente, fungicidas de tipo carbamato, fungicidas de tipo carbanilato, fungicidas de tipo conazol, fungicidas que contienen cobre, fungicidas de tipo dicarboximida, fungicidas de tipo dinitrofenol, fungicidas de tipo ditiocarbamato, fungicidas de tipo ditiolano, fungicidas de tipo furamida, fungicidas de tipo furanilida, fungicidas de tipo hidrazida, fungicidas de tipo imidazol, fungicidas que contienen mercurio, fungicidas de tipo morfolina, fungicidas organofosforados, fungicidas de organoestaño, fungicidas de tipo oxatiino, fungicidas de tipo oxazol, fungicidas de tipo fenilsulfamida, fungicidas de tipo polisulfuro, fungicidas de tipo pirazol, fungicidas de tipo piridina, fungicidas de tipo pirimidina, fungicidas de tipo pirrol, fungicidas de tipo amonio cuaternario, fungicidas de tipo quinolina, fungicidas de tipo quinona, fungicidas de tipo quinoxalina, fungicidas de tipo estrobilurina, fungicidas de tipo sulfonanilida, fungicidas de tipo tiadiazol, fungicidas de tipo tiazol, fungicidas de tipo tiazolidina, fungicidas de tipo tiocarbamato, fungicidas de tipo tiofeno, fungicidas de tipo triazina, fungicidas de tipo triazol, fungicidas de tipo triazolopirimidina, fungicidas de tipo urea, fungicidas de tipo valinamida y fungicidas que contienen zinc.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados también incluyen los siguientes: (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, metoxi-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, (2-diclorometileno-3-etil-1-metilindan-4-il)amida del ácido 1-metil-3-difluorometil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1072957-71-1), (4'-metilsulfanilbifenil-2-il)amida del ácido 1-metil-3-difluorometil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]amida del ácido 1-metil-3-difluorometil-4*H*-pirazol-4-carboxílico, (5-cloro-2,4-dimetil-piridin-3-il)(2,3,4-trimetoxi-6-

metilfenil)metanona, (5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-(2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)-metanona, 2-[2-[(*E*)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metilprop-2-en-(*E*)-ilidenoaminoximetil]fenil]-2-[(*Z*)-metoxiimino]-*N*-metilacetamida, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina, (*E*)-*N*-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiiminoacetamida, 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetil-6-trifluorometilbencimidazol-1-sulfonamida, *a*-[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]-*y*-butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N,N*-dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida, *N*-alil-4,5,-dimetil-2-trimetilsililtofeno-3-carboxamida, *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida, *N*-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropanocarboxamida, (+.-)-*cis*-1-(4-clorofenil)-2-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)cicloheptanol, 2-(1-*tert*-butil)-1-(2-clorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol, 2',6'-dibromo-2-metil-4-trifluorometoxi-4'-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxanilida, 1-imidazolil-1-(4'-clorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona, (*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-tioamidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(pirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(5-metilpirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(fenilsulfoniloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(4-nitrofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-fenoxifenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3,5-dimetilbenzoi)pirrol-1-il]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(2-feniletén-1-il)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-(2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenoxi]fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-(2-(4-fenoxipiridin-2-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-*n*-propiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-isopropiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(2-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-etoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(4-*tert*-butilpiridin-2-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(3-cianofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[(3-metilpiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-metilfenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(5-bromopiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-(3-yodopiridin-2-iloxi)fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-cloropiridin-3-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-[2-(5,6-dimetilpirazin-2-ilmetiloximinometil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(6-metilpiridin-2-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-[2-(3-metoxifenil)metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(6-(2-azidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-[2-[6-fenilpirimidin-4-il)metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-[2-[(4-clorofenil)metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-*n*-propilfenoxi)-1,3,5-triazin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-[2-[(3-nitrofenil)metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, 3-cloro-7-(2-aza-2,7,7-trimetil-oct-3-en-5-ino), 2,6-dicloro-*N*-(4-trifluorometilbencil)benzamida, alcohol 3-yodo-2-propinílico, 4-clorofenil-3-yodopropargilformal, etilcarbamato de 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenilo, alcohol 2,3,3-triyodoalílico, alcohol 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenílico, *n*-butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, *n*-hexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, ciclohexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, fenilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo; derivados de fenol, tales como tribromofenol, tetraclorofenol, 3-metil-4-clorofenol, 3,5-dimetil-4-clorofenol, fenoxietanol, diclorofeno, *o*-fenilfenol, *m*-fenilfenol, *p*-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol, 5-hidroxi-2(5*H*)-furanona; 4,5-dicloroditiazolinona, 4,5-benzoditiazolinona, 4,5-trimetilenoditiazolinona, 4,5-dicloro-(3*H*)-1,2-ditio-3-ona, 3,5-dimetiltetrahidro-1,3,5-tiadiazina-2-tiona, cloruro de *N*-(2-*p*-clorobenzoiletil)hexaminio, acibenzolar, acipetacs, alanicarb, albendazol, aldimorf, alicina, alcohol alílico, ametotradina, amisulbrom, amobam, ampropilfos, anilazina, asomateo, aureofungina, azaconazol, azafendina, azitiram, azoxistrobina, polisulfuro de bario, benalaxilo, benalaxil-M, benodanilo, benomilo, benquinox, bentalurón, bentiavalicarb, bentiazol, cloruro de benzalconio, benzamacrilo, benzamorf, ácido benzohidroxámico, benzovindiflupir, berberina, betoxazina, biloxazol, binapacril, bifenilo, bitertanol, bitionol, bixafeno, blasticidina-S, boscalid, bromotalonilo, bromuconazol, bupirimate, butiobato, polisulfuro cálcico de la butilamina, captafol, captano, carbamorf, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, quitosano, clobentiazona, cloraniformetano, cloranilo, clorfenazol, cloroneb, cloropicrina, clorotalonilo, clorozolinato, clozolinato, climbazol, clotrimazol, clozilación, compuestos que contienen cobre tales como acetato de cobre, carbonato de cobre, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, silicato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre, cromato de cobre y zinc y caldo bordelés, cresol, cufraneb, cuprobam, óxido curproso, ciazofamid, ciclafuramid, cicloheximida, ciflufenamid, cimoxanil, cipendazol, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, decafentina, ácido deshidroacético, 1,1'-dióxido de disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanid, diclomezina, diclona, diclorano, diclorofeno, diclozolina, diclobutrazol, diclocimet, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumentorim, tiofosfato de *O,O*-di-isopropil-*S*-bencilo, dimefluzol, dimetaclona, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, dinocón, dinopentón, dinosulfón, dinoterbón, difenilamina, dipiritiona, disulfiram, ditalimfos, ditianón, ditioéter, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodicina, dodina, doguadina, drazoxolón, edifenfós, enestroburina, epoxiconazol, etaconazol, etem, etaboxam, etirimol, etoxiquina, etilicina, (*Z*)-*N*-bencil-*N*-([metil(metilthioetilidenoaminoxicarbonil)amino]tio)-β-alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenaminosulf, fenapanilo, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenitropano, fenoxanilo, fenpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fenpirazamina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, flumorf, flupicolida, fluopiram, fluoroimida, fluotrimazol, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutanilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapirroxad, folpet, formaldehído, fosetilo, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, furcarbanilo, furconazol, furfural, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, guazatina, halacrinato, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, hexiltiofós, hidrargafeno, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminocetadina, triacetato de iminocetadina, inezina, yodocarb, ipconazol, ipfentrifluconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, butilcarbamato de isopropanilo, isoprotiolano, isopirazam, isotianilo, isovalediona, izopamfós, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908,

mancozeb, mandipropamid, maneb, mebenilo, mecarbinzid, mefenoxam, mefentrifluconazol, mepanipirim, mepronilo, cloruro mercúrico, cloruro mercurioso, meptildinocap, metalaxilo, metalaxilo-M, metam, metazoxolón, metconazol, metasulfocarb, metfuroxam, bromuro de metilo, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metiram-zinc, metominostrobina, metrafenona, metsulfovax, milneb, moroxidina, miclobutanilo, miclozolina, nabam, natamicina, neasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitroestireno, nitroal-isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, compuestos organomercúricos, orisastrobina, ostol, oxadixil, oxasulfurón, oxina-cobre, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, parinol, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentaclorofenol, pentiopirad, fenamacril, óxido de fenazina, fosdifeno, fosetilo-Al, ácidos de fósforo, ftalida, (picoxistrobina, piperalina, policarbamato, polioxina D, polioxrim, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamidina, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazid, protiocarb, protioconazol, pidiflumetofeno, piracarbolid, piraclostrobina, pirametrostrobina, piraxistrobina, pirazofós, piribencarb, piridinitrilo, pirifenox, pirimetanilo, pirofenona, piroquilón, piroxiclor, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinacetol, quinazamid, quinconazol, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, rabenzazol, santonina, sedaxano, siltiofam, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato de sodio, solatenol, espiroxamina, estreptomina, azufre, sultropeno, tebuconazol, tebfloquina, tecloftalam, tecnazeno, tecoram, tetraconazol, tiabendazol, tiadiflúor, ticiofeno, tifluzamida, 2-(tiocianometilitio)benzotiazol, tiofanato, tioquinol, tiram, tiadinilo, timibenconazol, tioximid, tolclorós-metilo, tolifluanid, triadimefón, triadimenol, triamifós, triarimol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumazol, triforina, triflumizol, triticonazol, uniconazol, urbacida, validamicina, valifenalato, vapam, vinclozolina, zarilamid, zineb, ziram, y zoxamida.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar combinados con agentes antihelmínticos. Tales agentes antihelmínticos incluyen compuestos seleccionados entre la clase de compuestos lactónicos macrocíclicos tales como derivados de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina como los descritos en los documentos EP-357460, EP-444964 y EP-594291. Otros agentes antihelmínticos incluyen derivados de avermectina/milbemicina semisintéticos y biosintéticos tales como los descritos en los documentos US-5015630, WO-9415944 y WO-9522552. Otros agentes antihelmínticos incluyen bencimidazoles tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y otros miembros de la clase. Otros agentes antihelmínticos incluyen imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas tales como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel o morantel. Otros agentes antihelmínticos incluyen fluquicidas, tales como triclabendazol y clorsulón, y cestocidas tales como praziquantel y epsiprantel.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar combinados con derivados y análogos de la clase paraherquamida/marcfortina de agentes antihelmínticos así como también oxazolinas antiparasitarias tales como las descritas en los documentos US-5478855, US-4639771 y DE-19520936.

Los compuestos de la invención se pueden emplear combinados con derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios dioxomorfolínicos como los descritos en el documento WO 96/15121 y también con depsipéptidos antihelmínticos cíclicos activos tales como los descritos en los documentos WO 96/11945, WO 93/19053, WO 93/25543, EP 0 626 375, EP 0 382 173, WO 94/19334, EP 0 382 173 y EP 0 503 538.

Los compuestos de la invención se pueden emplear combinados con otros ectoparasiticidas, por ejemplo, fipronilo, piretroides, organofosfatos, reguladores del crecimiento de insectos tales como lufenurón, agonistas de la ecdisona tales como tebufenocida y similares, neonicotinoides tales como imidacloprid y similares.

Los compuestos de la invención se pueden emplear combinados con alcaloides terpénicos, por ejemplo, los descritos en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional con números WO 95/19363 o WO 04/72086, particularmente los compuestos descritos en dichos documentos.

Otros ejemplos de este tipo de compuestos biológicamente activos que se pueden emplear combinados con los compuestos de la invención incluyen, sin carácter limitante, los siguientes:

Organofosfatos: acefato, azametifós, azinfós etílico, azinfós metílico, bromofós, bromofós etílico, cadusafós, cloretoxifós, clorpirifós, clorfenvinfós, clormefós, demetón, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfona, dialifós, diacinona, diclorvós, dicrotofós, dimetoato, disulfotón, etión, etoprofós, etrimfós, famfur, fenamifós, fenitrotión, fensulfotión, fentiión, flupirazofós, fonofós, formotión, fostiazato, heptenofós, isazofós, isotioato, isoxatiión, malatiión, metacrifós, metamidofós, metidatiión, paratiión metílico, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, oxidemetón metílico, paraoxona, paratiión, paratiión metílico, fentoato, fosadona, fosfolán, fosfocarb, fosmet, fosfamidón, forato, foxima, pirimifós, pirimifós metílico, profenofós, propafós, proetamfós, protiofós, piraclofós, piridapentiión, quinalfós, sulprofós, temefós, terbufós, tebupirimfós, tetraclorvinfós, timetón, triazofós, triclorfón, vamidotiión.

Carbamatos: alanicarb, aldicarb, metilcarbamato de 2-sec-butilfenilo, benfuracarb, carbarilo, carbofurano, carbosulfán, cloetocarb, etiofencarb, fenoxicarb, fentiocarb, furatiocarb, HCN-801, isoprocarb, indoxacarb, metiocarb, metomilo, (metil)carbamato de 5-metil-*m*-cumenilbutirilo, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, UC-51717.

Piretroides: acrinatina, aletrina, alfametrina, (*E*)-(1*R*)-*cis*-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropanocarboxilato de 5-bencil-3-furilmetilo, bifentrina, beta-ciflutrina, ciflutrina, a-cipermetrina, beta-cipermetrina, bioaletrina, bioaletrina (isómero *S* ciclopentílico), biorresmetrina, bifentrina, NCI-85193, cicloprotrina,

cihalotrina, cititrina, cifenotrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenflutrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato (isómero D), imiprotrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, permetrina, fenotrina, praletrina, piretrinas (productos naturales), resmetrina, tetrametrina, transflutrina, theta-cipermetrina, silafluofeno, t-fluvalinato, teflutrina, tralometrina, Zeta-cipermetrina.

- 5 Reguladores del crecimiento de artrópodos: a) inhibidores de la síntesis de la quitina: benzoilureas: clorfluazurón, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, teflubenzurón, triflumurón, buprofecina, diofenolano, hexitiazox, etoxazol, clorfentacina; b) antagonistas de la ecdisona: halofenocida, metoxifenocida, tebufenocida; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno (incluido el S-metopreno), fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espiroclifeno.
- 10 Otros antiparasitarios: acequinocilo, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadiractina, *Bacillus thuringiensis*, bensultap, bifenazato, binapacril, bromopropilato, BTG-504, BTG-505, camfeclor, cartap, clorobencilato, clordimeform, clorfenapir, cromafenocida, clotianidina, ciromacina, diaclofeno, diafentiurón, DBI-3204, dinactina, dihidroximetildihidroxipirrolidina, dinobutón, dinocap, endosulfán, etiprol, etofenprox, fenazaquin, flumite, MTI-800, fenpiroximato, fluacipirim, flubencimina, flubrocitrinato, flufencina, flufenprox, fluproxifeno, halofenprox, hidrametilnona,
- 15 IKI-220, kanemite, NC-196, protector de nim, nidinorterfurano, nitenpiram, SD-35651, WL-108477, piridarilo, propargita, protrifenbute, pimetrocina, piridabeno, pirimidifeno, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofeno, silomadina, espinosad, tebufenpirad, tetradión, tetranactina, tiacloprid, tiociclam, tiametoxam, tolfenpirad, triazamato, trietoxiespinosina, trinactina, verbutina, vertalec, YI-5301.

- 20 Agentes biológicos: *Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*, *kurstaki*, delta endotoxina de *Bacillus thuringiensis*, baculovirus, bacterias, virus y hongos entomopatógenos.

Bactericidas: clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomycinina.

Otros agentes biológicos: enrofloxacin, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazeprilo, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiofur, carprofeno, metaflumizone, praziquantel, triclabendazol.

- 25 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de un compuesto individual preferido como se definen en la presente, de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido como se han definido anteriormente, o de una mezcla fungicida o insecticida que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido como se han definido anteriormente, mezclados con otros fungicidas o insecticidas, como se han descrito anteriormente, para controlar o
- 30 prevenir la infestación de plantas, por ejemplo, plantas útiles tales como plantas de cultivo, su material de propagación, p. ej., semillas, cultivos recolectados, p. ej., cultivos alimentarios recolectados, o materiales inertes por parte de insectos o microorganismos fitopatógenos, preferentemente organismos fúngicos.

- Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para controlar o prevenir una infestación de plantas, p. ej., de plantas útiles tales como plantas de cultivo, su material de propagación, p. ej., semillas, cultivos recolectados, p. ej., cultivos alimentarios recolectados, o de materiales inertes por parte de insectos o microorganismos fitopatógenos o responsables de la descomposición, u organismos potencialmente dañinos para el ser humano, especialmente organismos fúngicos, que comprende la aplicación de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto individual preferido tal como se han definido anteriormente como principio activo a las plantas, a partes de las plantas o a su emplazamiento, a su material de propagación o a cualquier parte de los materiales inertes.
- 35

- 40 Controlar o prevenir quiere decir reducir la infestación por parte de microorganismos fitopatógenos o responsables de la descomposición, u organismos potencialmente dañinos para el ser humano, especialmente organismos fúngicos, hasta un nivel tal que se demuestra una mejora.

- Un método preferido para controlar o prevenir una infestación de plantas de cultivo por parte de microorganismos fitopatógenos, especialmente organismos fúngicos, o insectos que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I) o una composición agroquímica que contenga al menos uno de dichos compuestos, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del patógeno o insecto correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula (I) también se pueden infiltrar en la planta a través de las raíces mediante la tierra (acción sistémica) empapando el emplazamiento de la planta con una formulación líquida o aplicando los compuestos en forma sólida a la tierra, p. ej., en forma granular (aplicación en la tierra). En cultivos de
- 45
- 50 arrozales, estos granulados se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula I también se pueden aplicar a las semillas (recubrimiento) impregnando las semillas o los tubérculos con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolos con una formulación sólida.

- Una formulación, p. ej., una composición que contiene el compuesto de fórmula (I) y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, o monómeros para encapsular el compuesto de fórmula (I), se puede preparar empleando un método conocido, habitualmente mezclando y/o moliendo íntimamente el compuesto con diluyentes, por ejemplo, disolventes, portadores sólidos y, opcionalmente, compuestos tensioactivos (surfactantes).
- 55

Las tasas de aplicación convenientes son normalmente de 5 g a 2 kg de principio activo (p.a.) por hectárea (ha),

preferentemente de 10 g a 1 kg de p.a./ha y más preferentemente de 20 g a 600 g de p.a./ha. Cuando se emplea como un agente para empapar las semillas, las dosis convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas.

Cuando las combinaciones de la presente invención se emplean para el tratamiento de semillas, en general, son suficientes tasas de 0.001 a 50 g de un compuesto de fórmula I por kg de semillas, preferentemente de 0.01 a 10 g por kg de semillas.

Convenientemente, una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se aplica ya sea de manera preventiva, que se refiere a antes del desarrollo de la enfermedad, o curativa, que se refiere a después del desarrollo de la enfermedad.

Las composiciones de la invención se pueden emplear en cualquier forma convencional, por ejemplo, en forma de un paquete doble, un polvo para el tratamiento de semillas en seco (SS), una emulsión para el tratamiento de semillas (ES), un concentrado fluido para el tratamiento de semillas (CF), una solución para el tratamiento de semillas (LS), un polvo dispersable en agua para el tratamiento de semillas (DS), una suspensión de cápsulas para el tratamiento de semillas (FC), un gel para el tratamiento de semillas (GF), un concentrado emulsionable (CE), un concentrado en suspensión (CS), una suspoemulsión (SE), una suspensión de cápsulas (SC), un gránulo dispersable en agua (GD), un gránulo emulsionable (GE), una emulsión de agua en aceite (EAc), una emulsión de aceite en agua (EAg), una microemulsión (ME), una dispersión oleosa (DO), un fluido miscible en aceite (FAC), un líquido miscible en aceite (LAc), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultrabajo (SU), un líquido de volumen ultrabajo (LU), un concentrado técnico (CT), un concentrado dispersable (CD), un polvo humectable (PH) o cualquier formulación técnicamente factible combinada con adyuvantes aceptables en agricultura.

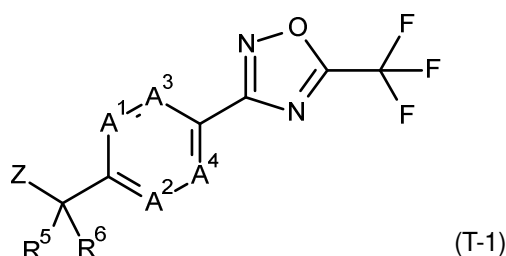
Estas composiciones se pueden producir empleando métodos convencionales, p. ej., mezclando los principios activos con materiales inertes de formulación adecuados (diluyentes, disolventes, rellenos y opcionalmente otros ingredientes de formulación tales como surfactantes, biocidas, anticongelantes, adherentes, espesantes y compuestos que proporcionen efectos adyuvantes). Cuando se desee obtener una eficacia de duración prolongada, también se pueden emplear formulaciones de liberación lenta convencionales. En particular, las formulaciones que se van a aplicar en formas de pulverización, tales como los concentrados dispersables en agua (p. ej., CE, CS, CD, DO, SE, EAg, EAc y similares), gránulos y polvos humectables, pueden contener surfactantes tales como agentes humectantes y dispersantes y otros compuestos que proporcionen efectos adyuvantes, p. ej., el producto de condensación del formaldehído con naftalenosulfonato, un alquilarilsulfonato, un ligninosulfonato, un sulfato de alquilo graso, alquilfenol etoxilado y un alcohol graso etoxilado.

Una formulación para el revestimiento de semillas se aplica con métodos conocidos por sí mismos a las semillas, empleando la combinación de la invención y un diluyente en una forma de formulación para el revestimiento de semillas adecuada, p. ej., como una suspensión acuosa o en una forma de polvo seco que tenga una adherencia satisfactoria a las semillas. Estas formulaciones para el revestimiento de semillas son de uso común en la técnica. Las formulaciones para el revestimiento de semillas pueden contener los principios activos individuales o la combinación de principios activos en forma encapsulada, p. ej., como microcápsulas o cápsulas de liberación lenta.

En general, las formulaciones incluyen entre un 0.01 y un 90% en peso de agente activo, entre un 0 y un 20% de tensioactivo aceptable en agricultura y entre un 10 y un 99.99% de un adyuvante o adyuvantes y materiales inertes de formulación sólidos o líquidos, estando constituido el agente activo por al menos el compuesto de fórmula (I) junto con, opcionalmente, otros agentes activos, particularmente microbicidas, conservantes o similares. Las formas concentradas de las composiciones contienen generalmente entre aproximadamente un 2 y un 80%, preferentemente entre aproximadamente un 5 y un 70% en peso de agente activo. Las formas de aplicación de la formulación pueden contener, por ejemplo, entre un 0.01 y un 20% en peso, preferentemente entre un 0.01 y un 5% en peso de agente activo. Aunque los productos comerciales se formularán preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Aunque se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

La Tabla 1a (más adelante) describe 46 combinaciones (compuestos 1a.001 a 1a.046) de los sustituyentes A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ de acuerdo con compuestos según los define la Fórmula (T-1). La Fórmula (T-1) corresponde a la Fórmula (I) según se ha definido en la presente invención.



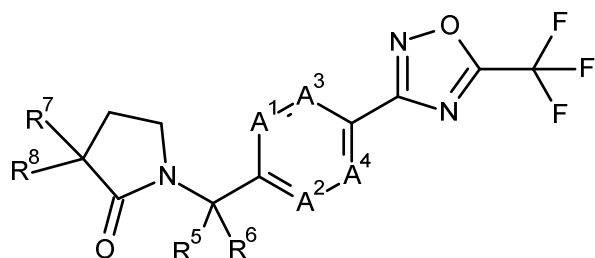
Cada una de las Tablas 2a a 22a (que siguen la Tabla 1a) proporcionan 46 compuestos individuales adicionales de fórmula (T-1) en la que Z y R⁶ son tal como se definen específicamente en las Tablas 2a a 22a (Fórmulas T-1a.2 a T-1a.22), que hacen referencia a la Tabla 1a donde A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ se definen específicamente.

Tabla 1a:

Compuesto n. ^o	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ⁵	R ⁷	R ⁸
1a.001	C-H	C-H	C-H	C-H	H	H	H
1a.002	C-H	C-H	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.003	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.004	C-H	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	H
1a.005	C-H	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	CH ₃
1a.006	C-H	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
1a.007	C-F	C-H	C-H	C-H	H	H	H
1a.008	C-F	C-H	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.009	C-F	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.010	C-F	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	H
1a.011	C-F	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	CH ₃
1a.012	C-F	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
1a.013	C-CH ₃	C-H	C-H	C-H	H	H	H
1a.014	C-CH ₃	C-H	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.015	C-CH ₃	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.016	C-CH ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	H
1a.017	N	C-H	C-H	C-H	H	H	H
1a.018	N	C-H	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.019	N	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.020	N	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	H
1a.021	N	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	CH ₃
1a.022	N	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
1a.023	C-Cl	C-H	C-H	C-H	H	H	H
1a.024	C-Cl	C-H	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.025	C-Cl	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.026	C-Cl	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	H
1a.027	C-OCH ₃	C-H	C-H	C-H	H	H	H
1a.028	C-OCH ₃	C-H	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.029	C-OCH ₃	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.030	C-OCH ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	H

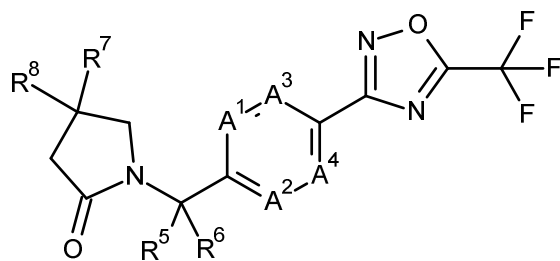
1a.031	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	H	H	H
1a.032	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.033	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.034	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₃	H	H
1a.035	C-H	C-H	C-F	C-H	H	H	H
1a.036	C-H	C-H	C-F	C-H	H	H	CH ₃
1a.037	C-H	C-H	C-F	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.038	C-H	C-H	C-F	C-H	CH ₃	H	H
1a.039	C-H	C-H	N	C-H	H	H	H
1a.040	C-H	C-H	N	C-H	H	H	CH ₃
1a.041	C-H	C-H	N	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.042	C-H	C-H	N	C-H	CH ₃	H	H
1a.043	N	N	C-H	C-H	H	H	H
1a.044	N	N	C-H	C-H	H	H	CH ₃
1a.045	N	N	C-H	C-H	H	CH ₃	CH ₃
1a.046	N	N	C-H	C-H	CH ₃	H	H

Tabla 2a: Esta tabla describe los compuestos 2a.001 a 2a.046 de fórmula (T-1a.2), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



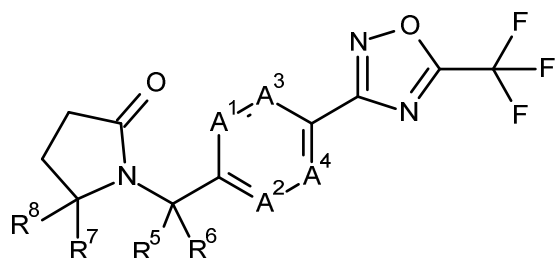
(T-1a.2)

5 Tabla 3a: Esta tabla describe los compuestos 3a.001 a 3a.046 de fórmula (T-1a.3), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



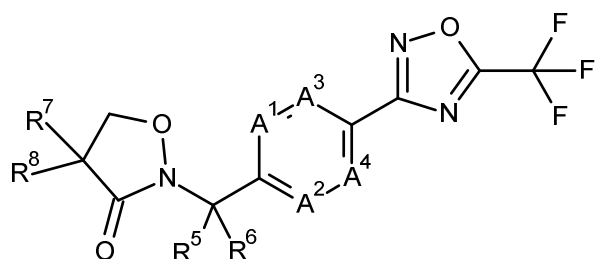
(T-1a.3)

Tabla 4a: Esta tabla describe los compuestos 4a.001 a 4a.046 de fórmula (T-1a.4), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



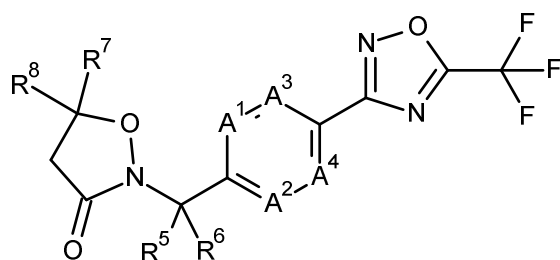
(T-1a.4)

Tabla 5a: Esta tabla describe los compuestos 5a.001 a 5a.046 de fórmula (T-1a.5), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



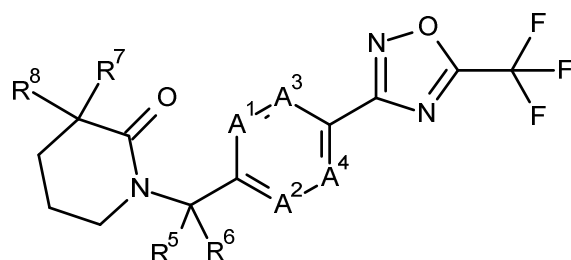
(T-1a.5)

5 Tabla 6a: Esta tabla describe los compuestos 6a.001 a 6a.046 de fórmula (T-1a.6), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



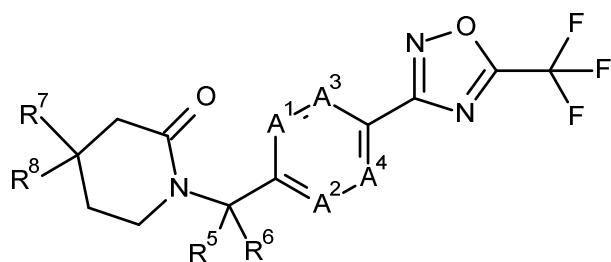
(T-1a.6)

Tabla 7a: Esta tabla describe los compuestos 7a.001 a 7a.046 de fórmula (T-1a.7), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



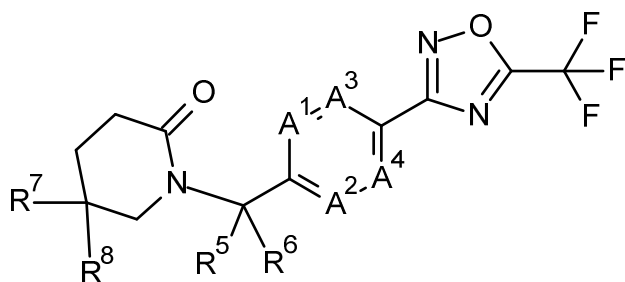
(T-1a.7)

10 Tabla 8a: Esta tabla describe los compuestos 8a.001 a 8a.046 de fórmula (T-1a.8), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



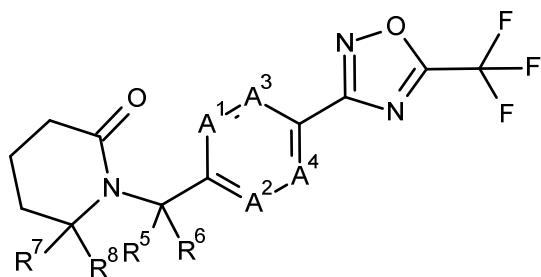
(T-1a.8)

Tabla 9a: Esta tabla describe los compuestos 9a.001 a 9a.046 de fórmula (T-1a.9), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



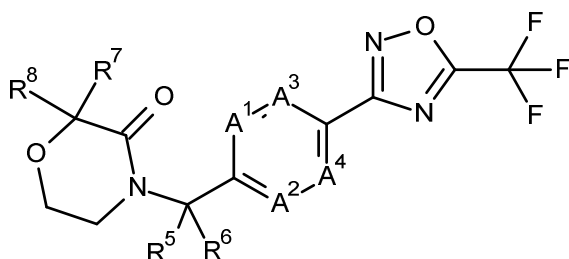
(T-1a.9)

5 Tabla 10a: Esta tabla describe los compuestos 10a.001 a 10a.046 de fórmula (T-1a.10), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



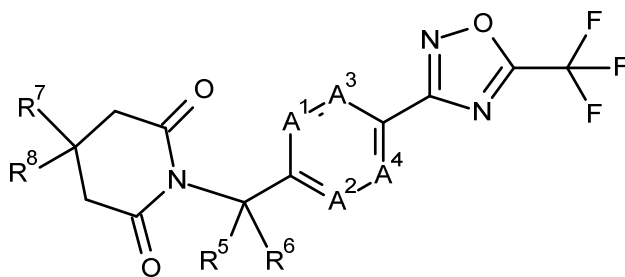
(T-1a.10)

10 Tabla 11a: Esta tabla describe los compuestos 11a.001 a 11a.046 de fórmula (T-1a.11), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



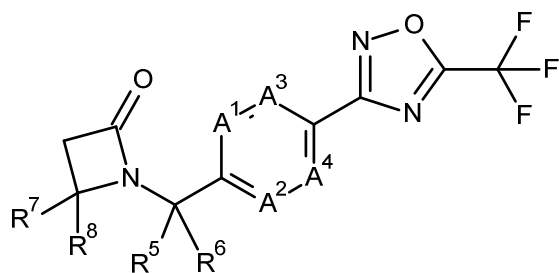
(T-1a.11)

Tabla 12a: Esta tabla describe los compuestos 12a.001 a 12a.046 de fórmula (T-1a.12), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



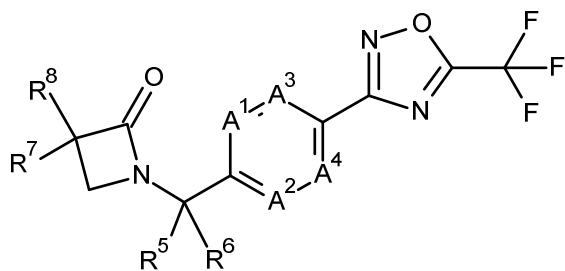
(T-1a.12)

15 Tabla 13a: Esta tabla describe los compuestos 13a.001 a 13a.046 de fórmula (T-1a.13), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



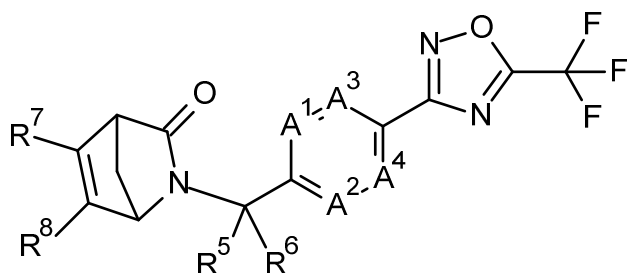
(T-1a.13)

Tabla 14a: Esta tabla describe los compuestos 14a.001 a 14a.046 de fórmula (T-1a.14), que es un compuesto de fórmula (I) donde R^6 es H y A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^5 , R^7 y R^8 tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1.



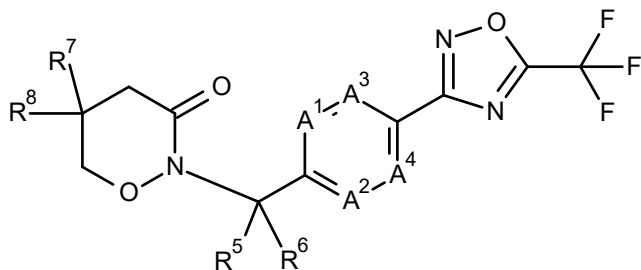
(T-1a.14)

Tabla 15a: Esta tabla describe los compuestos 15a.001 a 15a.046 de fórmula (T-1a.15), que es un compuesto de fórmula (I) donde R^6 es H y A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^5 , R^7 y R^8 tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



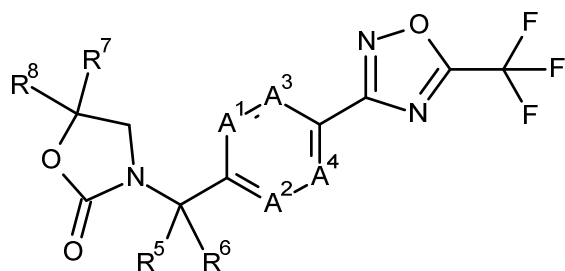
(T-1a.15)

Tabla 16a: Esta tabla describe los compuestos 16a.001 a 16a.046 de fórmula (T-1a.16), que es un compuesto de fórmula (I) donde R^6 es H y A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^5 , R^7 y R^8 tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



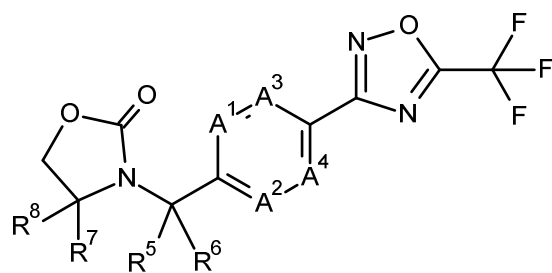
(T-1a.16)

Tabla 17a: Esta tabla describe los compuestos 17a.001 a 17a.046 de fórmula (T-1a.17), que es un compuesto de fórmula (I) donde R^6 es H y A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^5 , R^7 y R^8 tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



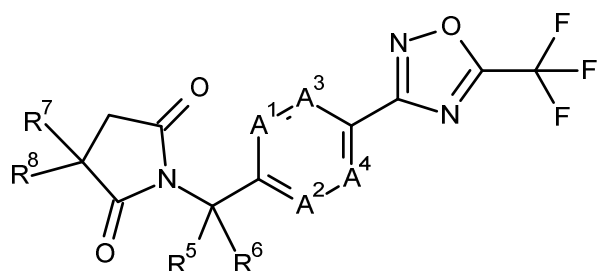
(T-1a.17)

Tabla 18a: Esta tabla describe los compuestos 18a.001 a 18a.046 de fórmula (T-1a.18), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



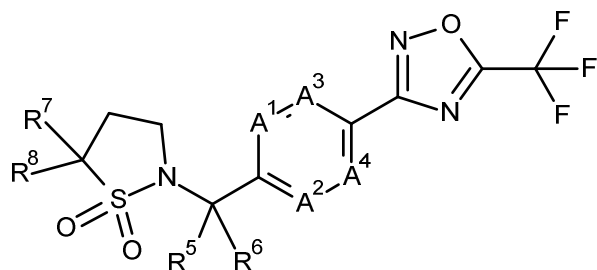
(T-1a.18)

Tabla 19a: Esta tabla describe los compuestos 19a.001 a 19a.046 de fórmula (T-1a.19), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



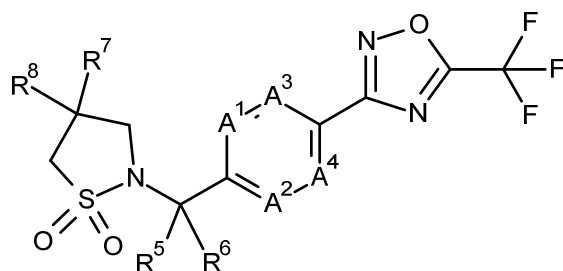
(T-1a.19)

Tabla 20a: Esta tabla describe los compuestos 20a.001 a 20a.046 de fórmula (T-1a.20), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



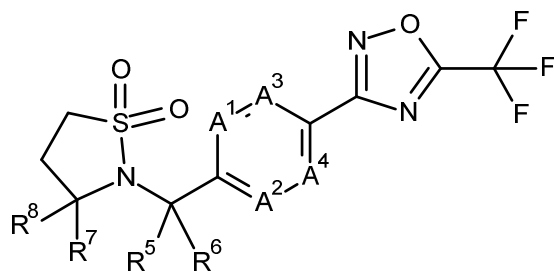
(T-1a.20)

Tabla 21a: Esta tabla describe los compuestos 21a.001 a 21a.046 de fórmula (T-1a.21), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



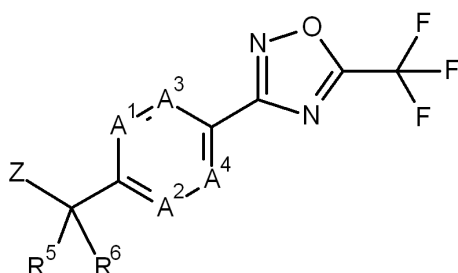
(T-1a.21)

Tabla 22a: Esta tabla describe los compuestos 22a.001 a 22a.046 de fórmula (T-1a.22), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1a.



(T-1a.22)

La Tabla 1b (más adelante) describe 138 combinaciones (compuestos 1b.001 a 1b.138) de los sustituyentes A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ de acuerdo con compuestos según los define la Fórmula (T-1), donde el heterociclo Z contiene un miembro anular NR⁹. La Fórmula (T-1) corresponde a la Fórmula (I) según se ha definido en la presente invención.



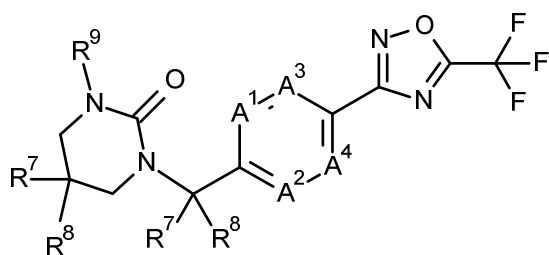
(T-1)

Cada una de las Tablas 2b a 4b (que siguen la Tabla 1b) proporcionan 138 compuestos individuales adicionales de fórmula (T-1) en la que Z y R⁶ son tal como se definen específicamente en las Tablas 2b a 4b (Fórmulas T-1b.2 a T-1b.4), que hacen referencia a la Tabla 1b donde A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen específicamente.

Tabla 1b:

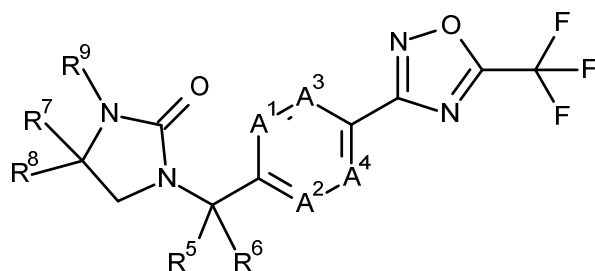
Compuesto n. ^o	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹
1b.001 a 1b.046	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a							H
1b.047 a 1b.092	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a							Me
1b.093 a 1b.138	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a							OMe

Tabla 2b: Esta tabla describe los compuestos 2b.001 a 2b.138 de fórmula (T-1b.2), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1b.



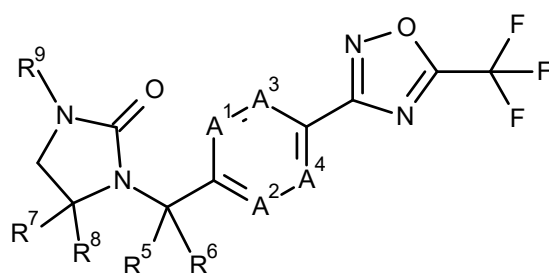
(T-1b.2)

Tabla 3b: Esta tabla describe los compuestos 3b.001 a 3b.138 de fórmula (T-1b.3), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1b.



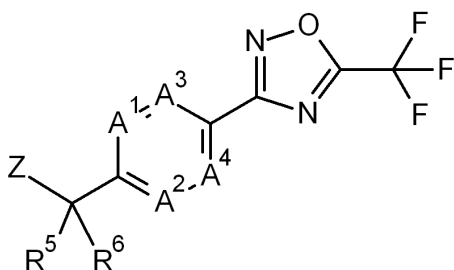
(T-1b.3)

Tabla 4b: Esta tabla describe los compuestos 4b.001 a 4b.138 de fórmula (T-1b.4), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1b.



(T-1b.4)

- 10 La Tabla 1c (más adelante) describe 690 combinaciones (compuestos 1c.001 a 1c.690) de los sustituyentes A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ de acuerdo con compuestos según los define la Fórmula (T-1), donde el heterociclo Z contiene un miembro anular NR⁹. La Fórmula (T-1) corresponde a la Fórmula (I) según se ha definido en la presente invención.



(T-1)

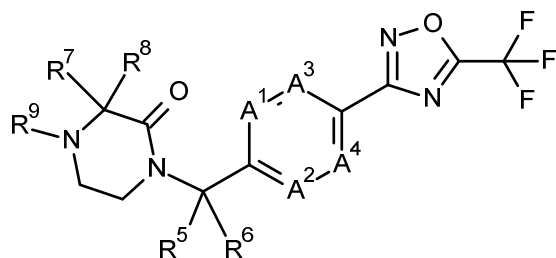
- 15 La Tabla 2c (que sigue la Tabla 1c) proporciona 690 compuestos individuales adicionales de fórmula (T-1) en la que Z y R⁶ son tal como se definen específicamente en la Tabla 2c (Fórmula T-1c.2), que hace referencia a la Tabla 1c donde A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se definen específicamente.

Tabla 1c:

Compuesto									
-----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

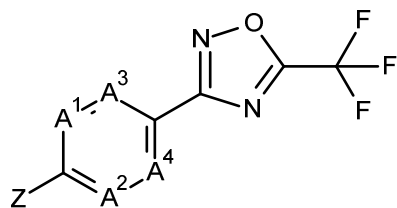
n. ^o	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
1c.001 1c.046	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)R ¹⁰	H
1c.047 1c.092	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)R ¹⁰	CH ₃
1c.093 1c.138	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)OR ¹⁰	CH ₃
1c.139 1c.184	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)OR ¹⁰	CH ₂ CH ₃
1c.185 1c.230	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)N(H)R ¹⁰	H
1c.231 1c.276	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)N(H)R ¹⁰	CH ₃
1c.277 1c.322	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)N(Me)R ¹⁰	CH ₃
1c.323 a 1c. 368	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)N(Et)R ¹⁰	H
1c.369 1c.414	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)N(Et)R ¹⁰	CH ₃
1c.415 1c.460	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)N(OMe)R ¹⁰	H
1c.461 1c.506	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						C(O)N(OMe)R ¹⁰	CH ₃
1c.507 1c.552	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						SO ₂ R ¹⁰	CH ₃
1c.553 1c.598	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						SO ₂ N(H)R ¹⁰	H
1c.599 1c.644	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						SO ₂ N(H)R ¹⁰	CH ₃
1c.645 1c.690	a	Representa los 46 patrones de sustitución descritos en la Tabla 1a para A ¹ , A ² , A ³ , A ⁴ , R ⁵ , R ⁷ y R ⁸						SO ₂ N(CH ₃)R ¹⁰	CH ₃

Tabla 2c: Esta tabla describe los compuestos 2c.001 a 2c.690 de fórmula (T-1c.2), que es un compuesto de fórmula (I) donde R⁶ es H y A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1c.



(T-1c.2)

- 5 La Tabla 1d (más adelante) describe 30 combinaciones (compuestos 1d.001 a 1d.030) de los sustituyentes A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ de acuerdo con compuestos según los define la Fórmula (T-2). La Fórmula (T-2) corresponde a la Fórmula (I) según se ha definido en la presente invención.



(T-2)

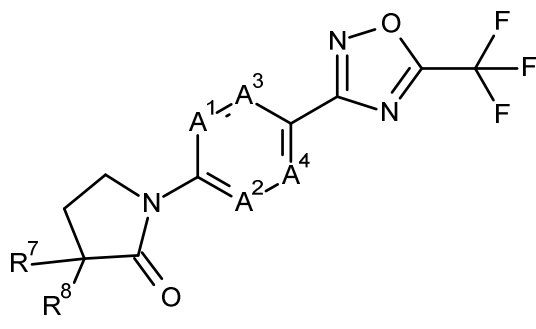
Cada una de las Tablas 2d a 13d (que siguen la Tabla 1d) proporcionan 30 compuestos individuales adicionales de fórmula (T-2) en la que Z es tal como se define específicamente en las Tablas 2d a 13d (Fórmulas T-2d.2 a T-2d.13), que hacen referencia a la Tabla 1d donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ se definen específicamente.

5 Tabla 1d:

Compuesto n. ^o	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ⁷	R ⁸
1d.001	C-H	C-H	C-H	C-H	H	H
1d.002	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.003	C-H	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.004	C-F	C-H	C-H	C-H	H	H
1d.005	C-F	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.006	C-F	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.007	C-CH ₃	C-H	C-H	C-H	H	H
1d.008	C-CH ₃	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.009	C-CH ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.010	N	C-H	C-H	C-H	H	H
1d.011	N	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.012	N	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.013	C-Cl	C-H	C-H	C-H	H	H
1d.014	C-Cl	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.015	C-Cl	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.016	C-OCH ₃	C-H	C-H	C-H	H	H
1d.017	C-OCH ₃	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.018	C-OCH ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.019	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	H	H
1d.020	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.021	C-CF ₃	C-H	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.022	C-H	C-H	C-F	C-H	H	H
1d.023	C-H	C-H	C-F	C-H	H	CH ₃
1d.024	C-H	C-H	C-F	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.025	C-H	C-H	N	C-H	H	H

1d.026	C-H	C-H	N	C-H	H	CH ₃
1d.027	C-H	C-H	N	C-H	CH ₃	CH ₃
1d.028	N	N	C-H	C-H	H	H
1d.029	N	N	C-H	C-H	H	CH ₃
1d.030	N	N	C-H	C-H	CH ₃	CH ₃

Tabla 2d: Esta tabla describe los compuestos 2d.001 a 2d.030 de fórmula (T-2d.2), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



5 Tabla 3d: Esta tabla describe los compuestos 3d.001 a 3d.030 de fórmula (T-2d.3), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.

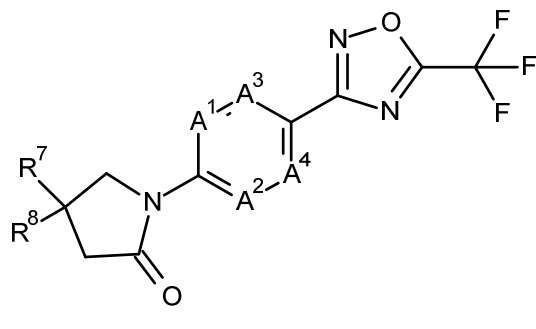
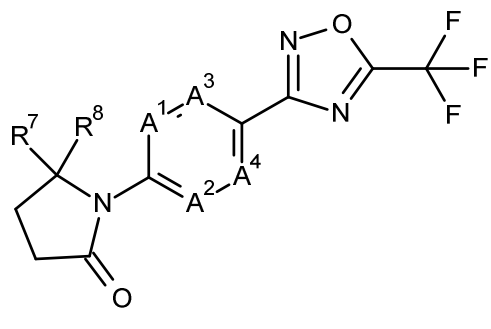
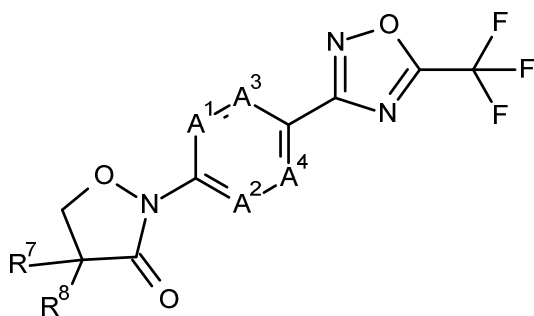


Tabla 4d: Esta tabla describe los compuestos 4d.001 a 4d.030 de fórmula (T-2d.4), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.

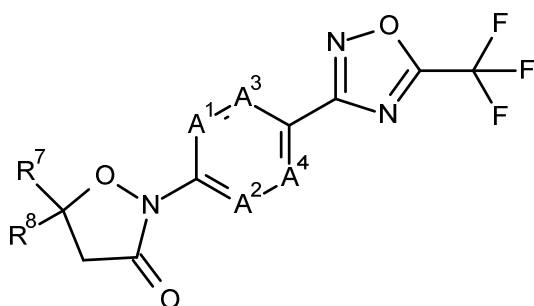


10 Tabla 5d: Esta tabla describe los compuestos 5d.001 a 5d.030 de fórmula (T-2d.5), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



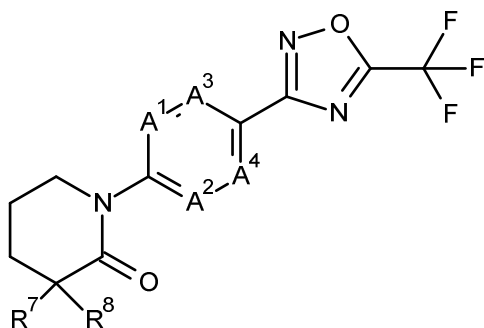
(T-2d.5)

Tabla 6d: Esta tabla describe los compuestos 6d.001 a 6d.0300 de fórmula (T-2d.6), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



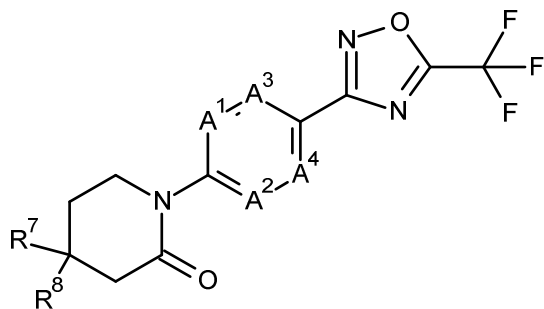
(T-2d.6)

- 5 Tabla 7d: Esta tabla describe los compuestos 7d.001 a 7d.030 de fórmula (T-2d.7), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



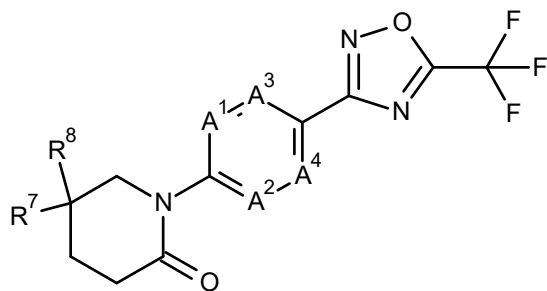
(T-2d.7)

Tabla 8d: Esta tabla describe los compuestos 8d.001 a 8d.030 de fórmula (T-2d.8), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



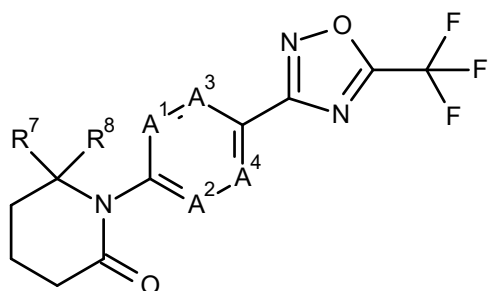
(T-2d.8)

10 Tabla 9d: Esta tabla describe los compuestos 9d.001 a 9d.030 de fórmula (T-2d.9), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



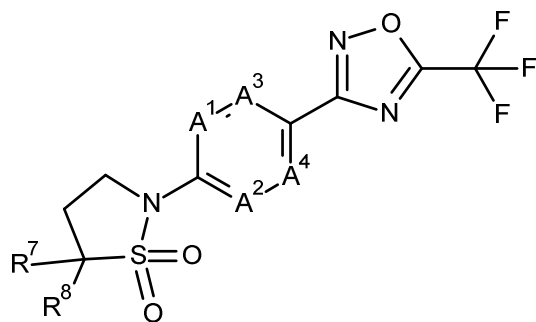
(T-2d.9)

Tabla 10d: Esta tabla describe los compuestos 10d.001 a 10d.030 de fórmula (T-2d.10), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



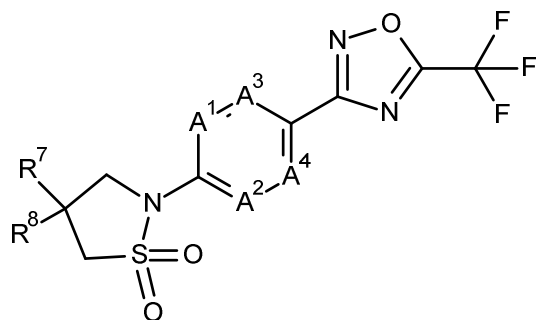
(T-2d.10)

- 5 Tabla 11d: Esta tabla describe los compuestos 11d.001 a 11d.030 de fórmula (T-2d.11), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



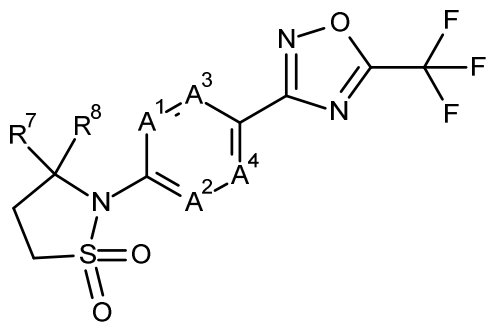
(T-2d.11)

Tabla 12d: Esta tabla describe los compuestos 12d.001 a 12d.030 de fórmula (T-2d.12), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



(T-2d.12)

Tabla 13d: Esta tabla describe los compuestos 13d.001 a 13d.030 de fórmula (T-2d.13), que es un compuesto de fórmula (I) donde A¹, A², A³, A⁴, R⁷ y R⁸ tienen los significados específicos que se proporcionan en la Tabla 1d.



(T-2d.13)

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. Los compuestos de la invención se pueden diferenciar de los compuestos conocidos debido a su mayor eficacia con tasas de aplicación bajas, que puede ser verificada por un experto en la técnica utilizando los procedimientos experimentales que se exponen en los Ejemplos, empleando tasas de aplicación más bajas, cuando proceda, por ejemplo, 50 ppm, 12.5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1.5 ppm, 0.8 ppm o 0.2 ppm.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden presentar varios beneficios que incluyen, entre otros, unos niveles favorables de actividad biológica para proteger las plantas contra enfermedades que están provocadas por hongos o unas propiedades mejores para su uso como principios activos agroquímicos (por ejemplo, una actividad biológica mayor, un espectro de actividad favorable, un perfil de seguridad más amplio (que incluye una tolerancia mejor del cultivo), unas propiedades fisicoquímicas mejores o una mayor biodegradabilidad).

A lo largo de esta descripción, las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C) y "pf" significa punto de fusión. LC/MS significa cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas, y la descripción del equipo y el método es la siguiente:

La descripción del equipo de LC/MS y el método A es:

Detector SQ 2 de Waters

Método de ionización: Electronebulización

Polaridad: iones positivos y negativos

Capilaridad (kV) 3.0, cono (V) 30.00, extractor (V) 2.00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 350, flujo del gas del cono (L/h) 0, flujo del gas de desolvatación (L/h) 650

Intervalo de masas: 100-900 Da

Intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 500

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC:

(Disolvente A: Agua/Metanol a 20:1 + 0.05% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo + 0.05% de ácido fórmico)

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Tasa de flujo (mL/min)
0	100	0	0.85
1.2	0	100	0.85
1.5	0	100	0.85

Tipo de columna: ACQUITY UPLC HSS T3 de Waters; longitud de la columna: 30 mm; diámetro interno de la columna: 2.1 mm; tamaño de partícula: 1.8 micrómetros; temperatura: 60 °C.

La descripción del equipo de LC/MS y el método B es:

Detector SQ 2 de Waters

Método de ionización: Electronebulización

Polaridad: iones positivos

Capilaridad (kV) 3.5, cono (V) 30.00, extractor (V) 3.00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de

desolvatación (°C) 400, flujo del gas del cono (L/h) 60, flujo del gas de desolvatación (L/h) 700

Intervalo de masas: 140-800 Da

Intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC

- 5 (Disolvente A: Agua/Metanol a 9:1 + 0.1% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico)

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Tasa de flujo (mL/min)
0	100	0	0.75
2.5	0	100	0.75
2.8	0	100	0.75
3.0	100	0	0.75

Tipo de columna: ACQUITY UPLC HSS T3 de Waters; longitud de la columna: 30 mm; diámetro interno de la columna: 2.1 mm; tamaño de partícula: 1.8 micrómetros; temperatura: 60 °C.

La descripción del equipo de LC/MS y el método C es:

Detector SQ 2 de Waters

- 10 Método de ionización: Electronebulización

ACQUITY H Class UPLC, espectrómetro de masas de Waters

Polaridad: intercambio de polaridad positiva y negativa

Tipo de barrido Barrido MS1

- 15 Capilaridad (kV) 3.00, cono (V) 40.00, temperatura de desolvatación (°C) 500, flujo de gas del cono (L/h) 50, flujo de gas de desolvatación (L/h) 1000

Intervalo de masa: 0 a 2000 Da

Intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 200 a 350

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC

(Disolvente A: Agua + 0.1% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo)

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Tasa de flujo (mL/min)
0	70	30	0.5
0.05	70	30	0.5
0.8	5	95	0.5
1.8	5	95	0.5
2.45	70	30	0.5
2.50	70	30	0.5

- 20 Tipo de columna: ACQUITY UPLC BEH C18 de Waters; longitud de columna: 50 mm; diámetro interno de la columna: 2.1 mm; tamaño de partícula: 1.7 micrómetros; temperatura: 35 °C.

Cuando sea necesario, pueden obtenerse los compuestos finales enantioméricamente puros a partir de los materiales racémicos según proceda mediante técnicas de separación físicas habituales tales como cromatografía quiral de fase inversa o mediante técnicas sintéticas estereoselectivas, p. ej., utilizando materiales de partida quirales.

- 25 Ejemplos de formulaciones

Polvos humectables

a) b) c)

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
éter fenólico de polietilenglicol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2 %	-
ácido silícico sumamente dispersado	5 %	10 %	10 %
Caolín	62 %	27 %	-

El principio activo se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino adecuado para obtener polvos humectables que se pueden diluir con agua para obtener suspensiones de la concentración deseada.

<u>Polvos para el tratamiento de semillas en seco</u>	a)	b)	c)
principio activo [compuesto de fórmula (I)]	25 %	50 %	75 %
aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
ácido silícico sumamente dispersado	5 %	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
Talco	-		20 %

- 5 El principio activo se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino adecuado, para obtener polvos que se pueden utilizar directamente para el tratamiento de semillas.

Concentrado emulsionable

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	10 %
éter octilfenólico de polietilenglicol (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
dodecylbencenosulfonato de calcio	3 %
éter poliglicólico de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
Ciclohexanona	30 %
mezcla de xilenos	50 %

Se pueden obtener emulsiones de cualquier dilución requerida, que se pueden utilizar en la protección de plantas, a partir del mismo concentrado diluyendo con agua.

<u>Polvos</u>	a)	b)	c)
Principio activo [compuesto de fórmula (I)]	5 %	6 %	4 %
Talco	95 %	-	-
Caolín	-	94 %	-
relleno mineral	-	-	96 %

Los polvos listos para usar se obtienen mezclando el principio activo con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también se pueden utilizar en revestimientos en seco para semillas.

Gránulos extrusores

Principio activo [compuesto de fórmula (I)]	15 %
---	------

lignosulfonato de sodio	2 %
Carboximetilcelulosa	1 %
Caolín	82 %

El ingrediente activo se mezcla y muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. Se extruye la mezcla y después se seca en una corriente de aire.

Gránulos recubiertos

Principio activo [compuesto de fórmula (I)]	8 %
polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
Caolín	89 %

El principio activo finamente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, sobre el caolín humedecido con polietilenglicol. De esta forma se obtienen los gránulos recubiertos que no generan polvo.

5 Concentrado en suspensión

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	40 %
propilenglicol	10 %
éter nonilfenólico de polietilenglicol (15 moles de óxido de etileno)	6 %
Lignosulfonato de sodio	10 %
Carboximetilcelulosa	1 %
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	1 %
Agua	32 %

El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada diluyendo con agua. Utilizando tales diluciones, se pueden tratar tanto plantas vivas como material de propagación vegetal y se pueden proteger contra la infestación por parte de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

10 Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero de butanol PO/OE	2 %
triestirenofenol con 10-20 moles de OE	2 %
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20% en agua)	0.5 %
sal de calcio de pigmento monoazo	5 %
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	0.2 %
Agua	45.3 %

El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada diluyendo con agua. Utilizando tales diluciones, se pueden tratar tanto plantas vivas como material de propagación vegetal y se pueden proteger contra la infestación por parte de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

15 Suspensión de cápsulas de liberación lenta

Se mezclan 28 partes de una combinación del compuesto de fórmula I con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de una mezcla de diisocianato de tolueno/polimetileno-polifenilisocianato (8:1). Se emulsiona esta mezcla en una mezcla de 1.2 partes de alcohol polivinílico, 0.05 partes de un desespumante y 51.6 partes de agua, hasta que se obtiene el tamaño de partícula deseado. Se añade a esta emulsión una mezcla de 2.8 partes de 1,6-diaminohexano en 5.3 partes de agua. Se agita la mezcla hasta que finaliza la reacción de polimerización.

20

Se estabiliza la suspensión de cápsulas obtenida añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de suspensión de cápsulas contiene un 28% de los principios activos. El diámetro medio de cápsula es de 8-15 micrómetros.

Se aplica la formulación resultante a semillas como una suspensión acuosa en un equipo adecuado para dicho fin.

5 Lista de abreviaturas:

AIBN = azobisisobutironitrilo

DMF = dimetilformamida

DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina

EtOAc = acetato de etilo

10 KHMDS = bis(trimetilsilil)amiduro de potasio

HCl = ácido clorhídrico

pf = punto de fusión

°C = grados Celsius

MeOH = alcohol metílico

15 NaOH = hidróxido de sodio

NBS = *N*-bromosuccinimida

min = minutos

TA = temperatura ambiente

TFAA = anhídrido del ácido trifluoroacético

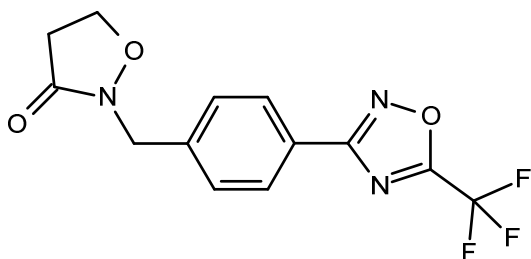
20 THF = tetrahidrofurano

t_R = Tiempo de retención

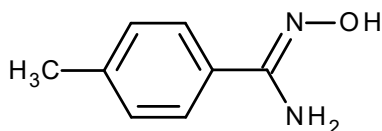
LC/MS = Cromatografía de Líquidos/Espectroscopía de Masas (la descripción del equipo y los métodos utilizados para el análisis por LC/MS se han proporcionado anteriormente)

Ejemplos de preparación

25 Ejemplo 1: Este ejemplo ilustra la preparación de 2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona (Compuesto A-5 de la Tabla A)



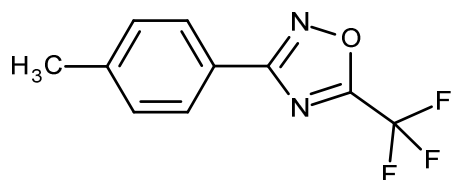
Etapas 1: Preparación de *N*'-hidroxi-4-metilbenzamidina



30 A una suspensión agitada de 4-metilbenzonitrilo (35 g, 0.29 mol) en etanol (220 mL) y agua (440 mL) a TA se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (41.1 g, 0.58 mol), carbonato de potasio (65.4 g, 0.47 mol) y 8-hidroxiquinolina (0.22 g,

1.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con HCl 2 N hasta pH 8. El etanol se evaporó a presión reducida. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.23 minutos, 151.0 (M+H).

Etapas 2: Preparación de 3-(p-tolil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



5

A una solución agitada de *N*-hidroxi-4-metilbenzamidina (38.7 g, 0.25 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (750 mL) se añadió TFAA a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante dos horas y después se diluyó con agua. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio, una solución de cloruro de amonio y agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna preempacada de 750 g) con heptano/EtOAc, de 99:1 a 90:10, para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente, el cual solidificó al almacenarse.

10

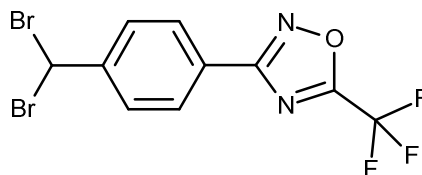
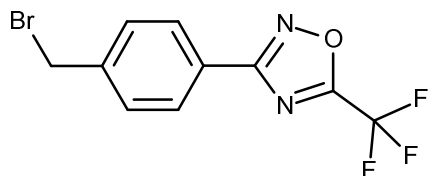
LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.15 minutos, masa no detectada.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.00 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 2.45 (s, 3H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.41 (s).

15

Etapas 3a: Preparación de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



20

Una mezcla agitada de 3-(p-tolil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (56.0 g, 0.24 mol) y NBS (45.4 g, 0.25 mol) en tetraclorometano (480 mL) en argón se calentó hasta 70 °C. Se añadió AIBN (4.03 g, 24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con diclorometano y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna preempacada de 750 g) con ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 95:5, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, pf: 58-63 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.11 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.53 (s, 2H).

25

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.32 (s).

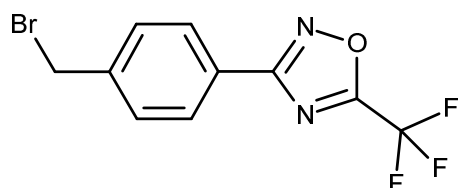
Se aisló 3-[4-(dibromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol como un subproducto en forma de un sólido blanco, pf: 61-66 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.15 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 6.68 (s, 1H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.34 (s).

30

Etapas 3b: Preparación de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol a partir de 3-[4-(dibromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

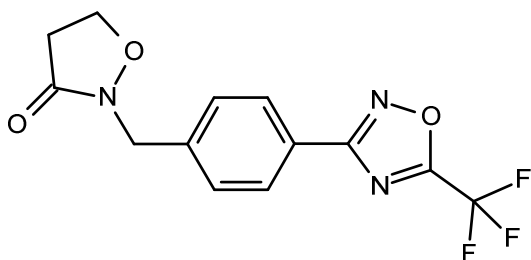


A una mezcla agitada de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol y 3-[4-(dibromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (10.2 g), relación 1:9, en acetonitrilo (95 mL), agua (1.9 mL) y DIPEA (6.20 mL, 35.7 mol) se añadió fosfito de dietilo (4.7 mL, 35.7 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5-10 °C durante dos horas, se añadieron agua y HCl 1 M y el acetonitrilo se evaporó a presión reducida. La suspensión espesa blanca se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna preempacutada de 40 g) con ciclohexano/EtOAc, de 99:1 a 9:1, para proporcionar 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.11 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.53 (s, 2H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.32 (s).

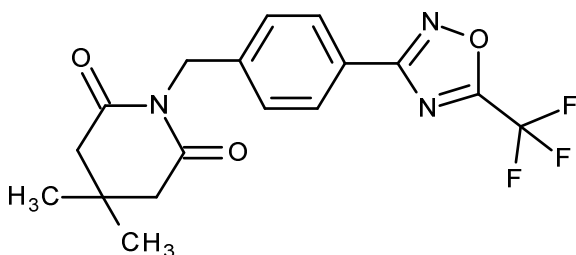
Etapas 4: Preparación de 2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona



Una solución de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (150 mg, 0.46 mmol), isoxazolidin-3-ona (1.5 eq., 61 mg, 0.7 mmol) y carbonato de potasio (2 eq., 130 mg, 0.93 mmol) en acetonitrilo (4.7 mL) se calentó en un horno de microondas durante 30 minutos a 120 °C. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y las aguas madre se evaporaron para obtener un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de elución de 1:0 a 1:1 de ciclohexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.96 minutos, 314 (M+H). pf: 54-58 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.22 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30 (t, 2H), 2.80 (t, 3H)

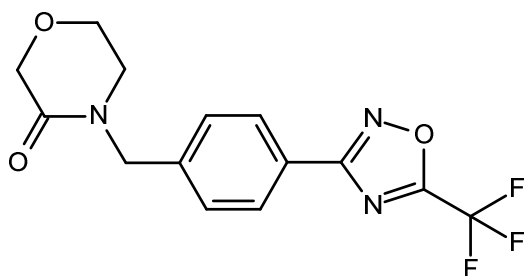
Ejemplo 2: Este ejemplo ilustra la preparación de 4,4-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperidino-2,6-diona (Compuesto A-11 de la Tabla A)



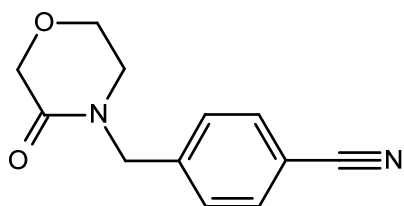
A una solución agitada de *n*-BuLi en hexanos (1.6 M, 0.285 mL, 0.456 mmol) y THF (1.1 mL) a -78 °C se añadió una solución de 4,4-dimetilpiperidino-2,6-diona (0.055 g, 0.39 mmol) en THF (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y a continuación, se añadió 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.100 g, 0.326 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente hasta TA y se agitó durante toda la noche antes de desactivarla a 0 °C con una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt como eluyente para obtener 4,4-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperidino-2,6-diona como un aceite incoloro. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.14 minutos, 368 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96 - 1.04 (s, 6 H) 2.48 (s, 4 H) 4.95 (s, 2 H) 7.45 (d, 2 H) 7.97 (d, 2 H)

Ejemplo 3: Este ejemplo ilustra la preparación de 4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]morfolin-3-ona (Compuesto A-3 de la Tabla A)



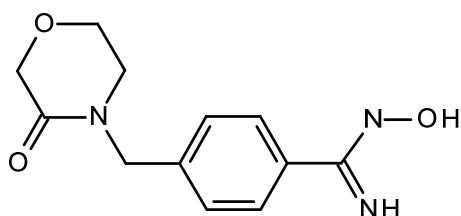
Etapas 1: 4-[(3-oxomorfolin-4-il)metil]benzonitrilo



5 Una solución de 4-(bromometil)benzonitrilo (2.0 g, 10.2 mmol), morfolin-3-ona (2.5 eq., 2.11 g, 20.9 mmol) y carbonato de potasio (2 eq., 2.82 g, 20.4 mmol) en acetonitrilo (4.7 mL) se calentó a 85 °C durante 19 horas. Después de enfriar hasta 25 °C, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. A continuación, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente de elución de 9:1 a 0:1 de ciclohexano:EtOAc) para obtener 1.13 g (51% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.58 minutos, 217 (M+H).

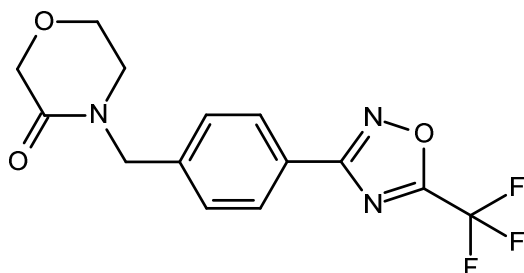
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.65 (d, 2H), 7.38(d, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.30 (t, 2H).

Etapas 2: N-hidroxi-4-[(3-oxomorfolin-4-il)metil]benzamidina



15 En un matraz en argón, se añadió trietilamina (3.0 eq., 2.19 mL, 15.7 mol) a clorhidrato de hidroxilamina (3.0 eq., 1.09 g 15.7 mmol) y etanol (10.5 mL) a 25 °C. Se permitió que la suspensión resultante se agitara durante 30 minutos, tras lo cual se introdujo 4-[(3-oxomorfolin-4-il)metil]benzonitrilo (1.13 g, 5.23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 50 °C durante 6 horas. Se evaporó el etanol a presión reducida y la mezcla de reacción cruda se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación o caracterización adicionales. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.23 minutos, 151.0 (M+H).

20 Etapas 3: 4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]morfolin-3-ona



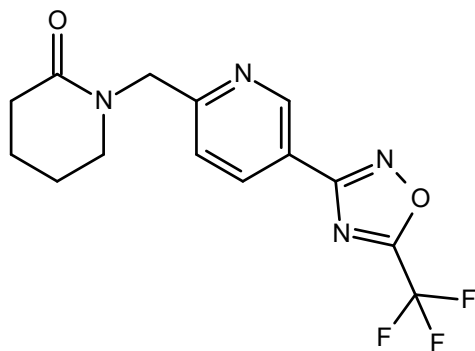
A una solución agitada de N-hidroxi-4-[(3-oxomorfolin-4-il)metil]benzamidina cruda (5.23 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1.5 eq., 1.1 mL, 7.8 mmol) a 25 °C. El disolvente se eliminó a

presión reducida, para proporcionar un aceite naranja que se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y a continuación, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía combiflash en gel de sílice (gradiente de elución de 99:1 a 90:10 de heptano:EtOAc) para obtener 850 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.92 minutos, 328 (M+H).

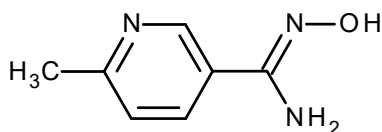
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.30 (t, 2H).

^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: -65.33 (s).

Ejemplo 4: Este ejemplo ilustra la preparación de 1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-piridil]metil]piperidin-2-ona (Compuesto A-12 de la Tabla A)

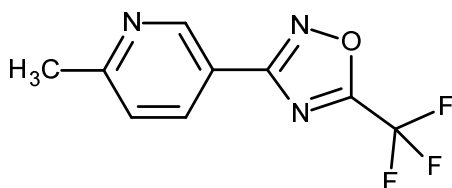


Etapas 1: N'-hidroxi-6-metilpiridino-3-carboxamidina



A una solución agitada de 5-ciano-2-picolina (3.0 g, 25.4 mmol) en etanol (86 mL), se añadieron a TA clorhidrato de hidroxilamina (5.2 g, 76.0 mmol) y trietilamina (10.6 g, 76.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y el etanol se evaporó a presión reducida. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 3.8 g del compuesto del título que se utilizó sin una purificación adicional.

Etapas 2: Preparación de 3-(6-metil-3-piridil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



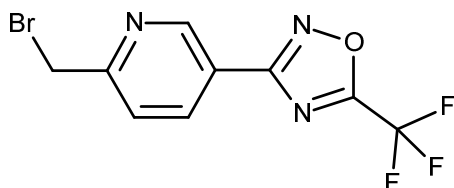
A una solución agitada de N'-hidroxi-6-metilpiridino-3-carboxamidina (3.83 g, 25.3 mmol) en tetrahidrofurano (84 mL) se añadió TFAA (5.3 mL, 38 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante dos horas y se diluyó con agua. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio, una solución de cloruro de amonio y agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 5.8 g del compuesto del título como un aceite transparente que se utilizó sin una purificación adicional.

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.97 minutos, 230 (M+H).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.23 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 2.66 (s, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: -65.3 (s).

Etapas 3a: Preparación de 3-[6-(bromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



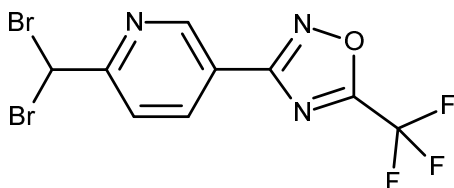
Una mezcla agitada de 3-(6-metil-3-piridil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (2.2 g, 7.1 mol) y NBS (3.5 g, 19.0 mol) en tetraclorometano (38 mL) en argón se calentó hasta 70 °C. Se añadió AIBN (4.03 g, 24 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se diluyó con diclorometano y agua. Las fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 80:20, para proporcionar 2.2 g del compuesto del título como un sólido blanco.

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.01 minutos, no se detectó masa

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.25 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.6 (s, 2H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.2 (s).

Se aisló 3-[6-(dibromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (véase más adelante) como un subproducto en forma de un aceite beige con un 44% de rendimiento (3.2 g, que contenía aprox. un 10% de 3-[6-(bromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol).

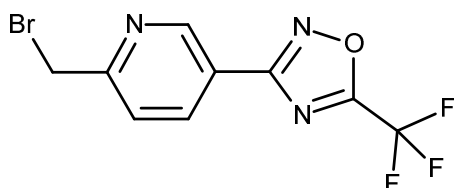


LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.10 minutos, 388 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.25 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 6.71 (s, 1H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.2 (s).

Etapas 3b: Preparación de 3-[6-(bromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



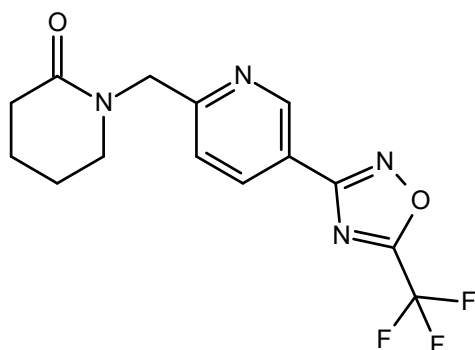
A una mezcla agitada de 3-[6-(bromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol y 3-[6-(dibromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (3.24 g, 8.4 mmol), relación 1:9, en acetonitrilo (35 mL), agua (0.7 mL) y DIPEA (2.2 mL, 12.6 mol) se añadió fosfito de dietilo (1.65 mL, 12.6 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5-10 °C durante dos horas, se añadieron agua y HCl 1 M y el acetonitrilo se evaporó a presión reducida. La suspensión espesa blanca se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla cruda resultante se sometió a cromatografía combiflash en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc, de 99:1 a 1:1, para proporcionar 2.3 g de 3-[6-(bromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.01 minutos, no se detectó masa

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.25 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.6 (s, 2H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.2 (s).

Etapas 4: Preparación de 1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-piridil]metil]piperidin-2-ona



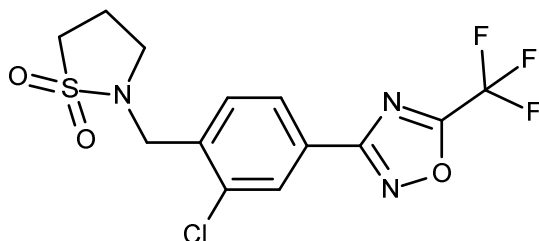
A una solución agitada de *n*-BuLi (1.6 M en hexanos) (0.57 mL, 0.91 mmol) en THF (2.16 mL, 0.65 mmol) a -78 °C se añadió una solución de piperidin-2-ona en THF (3.3 mL). Después de 20 min a -78 °C, se añadió 3-[6-(bromometil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.2 g, 0.65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3.5 horas, tras ese tiempo se dejó la mezcla de reacción en la nevera sin agitación durante todo el fin de semana. LCMS mostró finalización de la reacción. La mezcla de reacción se desactivó a 0 °C con una solución sat. de NH₄Cl y la solución se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía combiflash en gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt como eluyente para proporcionar 0.21 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.89 minutos, 327 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.83 (m, 4H)

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.25 (s).

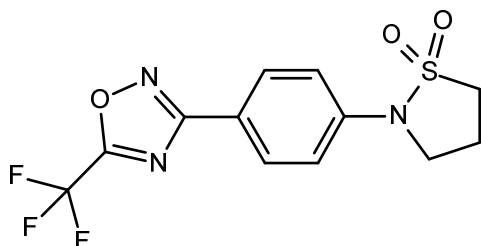
Ejemplo 5: Este ejemplo ilustra la preparación de 1,1-dióxido de 2-[[2-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2-tiazolidina (Compuesto B-2 de la Tabla B)



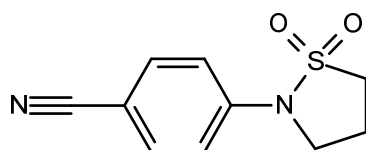
A una solución agitada de KHMDS en THF (1 M, 0.410 mL, 0.410 mmol) y THF (1 mL) a 0 °C se añadió una solución de 1,1-dioxoisotiazolidina (0.044 g, 0.35 mmol) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y a continuación, se añadió 3-[4-(bromometil)-3-clorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.100 g, 0.293 mmol), preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-metilbenzonitrilo como material de partida. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con agua y se calentó hasta TA. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.07 minutos, 398 (M+OH)⁻. La masa se observó únicamente con la ionización negativa y corresponde a la de la especie hidratada.

Ejemplo 6: Este ejemplo ilustra la preparación de 1,1-dióxido de 2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]-1,2-tiazolidina (Compuesto D-1 de la Tabla D)



Etapa 1: 4-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)benzonitrilo

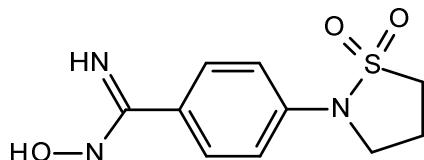


5 En un tubo sellado se colocaron 4-yodobenzonitrilo (0.50 g, 2.2 mmol), 1,1-dióxido de 1,2-tiazolidina (1.2 eq.; 0.32 g, 2.6 mmol), dimetiletenodiamina (0.1 eq., 0.23 mL, 0.22 mmol), fluoruro de cesio (2.5 eq., 0.83 g, 5.47 mmol), yoduro de cobre (0.05 eq., 0.02 g, 0.10 mmol), tetrahidrofurano (4.7 mL) y los contenidos de la reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los contenidos de la reacción se diluyeron con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fracción orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo crudo correspondiente (449 mg) se utilizó en la

10 siguiente etapa sin una purificación o caracterización adicionales.

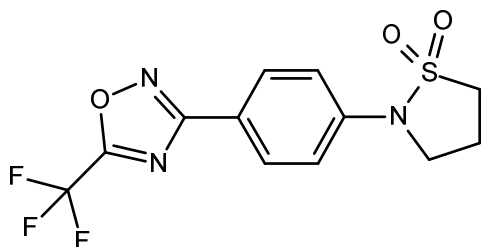
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.85 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.30 (m, 2H).

Etapa 2: 4-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-N-hidroxibenzamida



15 En un matraz en argón, se añadió trietilamina (3.0 eq., 0.85 mL, 6.0 mmol) a clorhidrato de hidroxilamina (3.0 eq., 0.42 g, 6.0 mmol) y etanol (5 mL) a 25 °C. Se permitió que la suspensión resultante se agitara durante 30 minutos, tras lo cual se introdujo 4-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)benzonitrilo (0.45 g, 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 50 °C durante 6 horas. Se evaporó el etanol a presión reducida y la mezcla de reacción cruda se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación o caracterización adicionales.

Etapa 3: 1,1-dióxido de 2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]-1,2-tiazolidina



20 A una solución agitada de 4-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-N-hidroxibenzamida cruda (0.2 g, 2.0 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1.5 eq., 0.43 mL, 3.0 mmol) a 25 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida, para proporcionar un aceite naranja que se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y a continuación, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase

25 orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía combiflash en gel de sílice (gradiente de elución de 9:1 a 1:9 de ciclohexano:EtOAc) para obtener 0.21 g (50% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido beige (intervalo del punto de fusión = 154 – 158 °C).

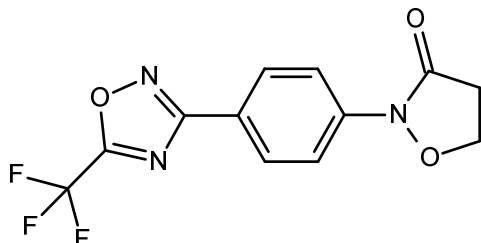
LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.97 minutos, 350 (M+OH)⁺. La masa se observó únicamente con la ionización

negativa y correspondió a la de la especie hidratada.

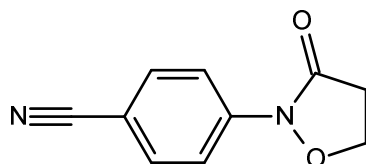
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.11 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.60 (m, 2H).

^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: -65.36 (s).

Ejemplo 7: Este ejemplo ilustra la preparación de 2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]isoxazolidin-3-ona (Compuesto C-2 de la Tabla C)



Etapas 1: 4-(3-oxoisoxazolidin-2-il)benzonitrilo

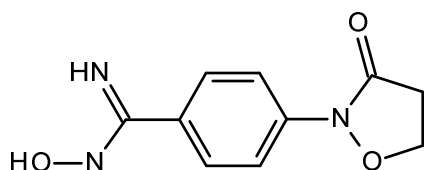


En un tubo sellado se colocaron 4-yodobenzonitrilo (1.0 g, 4.4 mmol), isoxazolidin-3-ona (1.2 eq.; 0.46 g, 5.2 mmol), dimetiletilenodiamina (0.1 eq., 0.47 mL, 0.44 mmol), fluoruro de cesio (2.5 eq., 1.66 g, 10.9 mmol), yoduro de cobre (0.05 eq., 0.04 g, 0.20 mmol), tetrahidrofurano (8 mL) y los contenidos de la reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los contenidos de la reacción se diluyeron con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fracción orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía combiflash en gel de sílice (gradiente de elución de 9:1 a 1:9 de ciclohexano:EtOAc) para obtener 0.82 g (50% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón amorfo.

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.72 minutos, 188 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

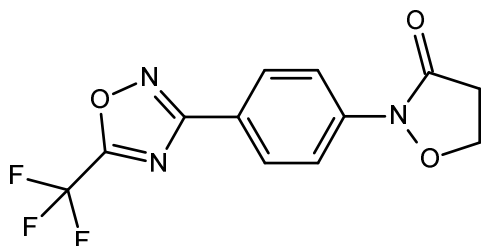
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.83 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 4.59 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.30 (m, 2H).

Etapas 2: N-hidroxi-4-(3-oxoisoxazolidin-2-il)benzamidina



En un matraz en argón, se añadió trietilamina (3.0 eq., 0.97 mL, 7.0 mmol) a clorhidrato de hidroxilamina (3.0 eq., 0.48 g 7.0 mmol) y etanol (6 mL) a 25 °C. Se permitió que la suspensión resultante se agitara durante 30 minutos, tras lo cual se introdujo 4-(3-oxoisoxazolidin-2-il)benzonitrilo (0.44 g, 2.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 50 °C durante 6 horas. Se evaporó el etanol a presión reducida y la mezcla de reacción cruda se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación o caracterización adicionales.

Etapas 3: 2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]isoxazolidin-3-ona



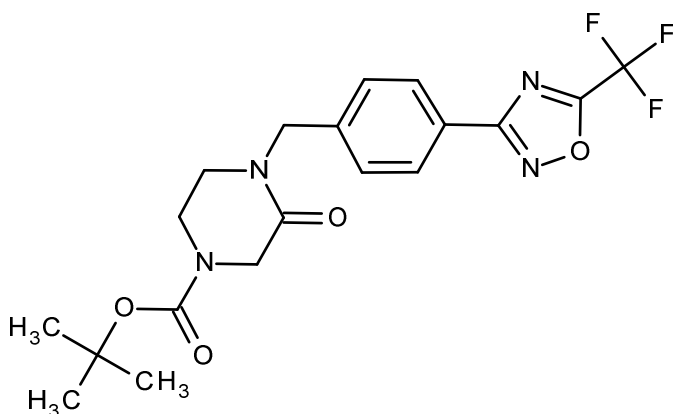
A una solución agitada de *N*-hidroxi-4-(3-oxoisoxazolidin-2-il)benzamidina cruda (0.51 g, 2.3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1.5 eq., 0.49 mL, 3.4 mmol) a 25 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida, para proporcionar un aceite naranja que se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y a continuación, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía combiflash en gel de sílice (gradiente de elución de 9:1 a 1:9 de ciclohexano:EtOAc) para obtener 0.13 g (19% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco (intervalo del punto de fusión = 74 – 77 °C).

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.03 minutos, 300 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.13 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 4.59 (t, 2H), 3.07 (t, 2H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -65.37 (s).

Ejemplo 8: Este ejemplo ilustra la preparación de 3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto A-30 de la Tabla A)



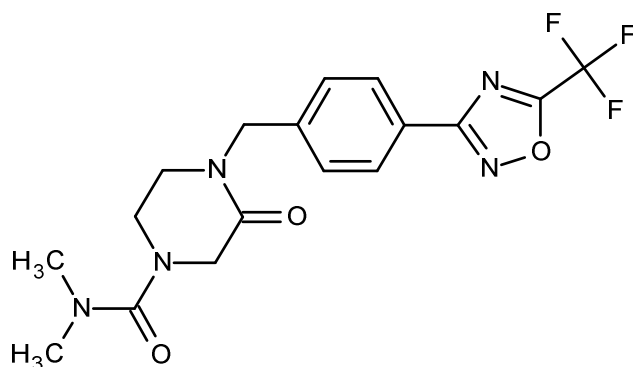
A una solución agitada de KHMDs en THF (0.456 mL, 0.456 mmol) en THF (1.1 mL) a 0 °C se añadió una solución de 1-Boc-3-oxopiperazina (0.091 g, 0.456 mmol) en THF (0.33 mL). Después de 30 min a 0 °C, se añadió 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.100 g, 0.326 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a 4 °C durante toda la noche sin agitación. La mezcla de reacción se desactivó a 0 °C con una solución de HCl 1 M y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante combiflash Rf de Isco utilizando ciclohexano/AcOEt como eluyente para obtener 3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.40 (s, 9H) 3.23 (t, J=5.1 Hz, 2H) 3.56 (t, J=5.3 Hz, 2H) 4.12 (s, 2H) 4.63 (s, 2H) 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H) 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H)

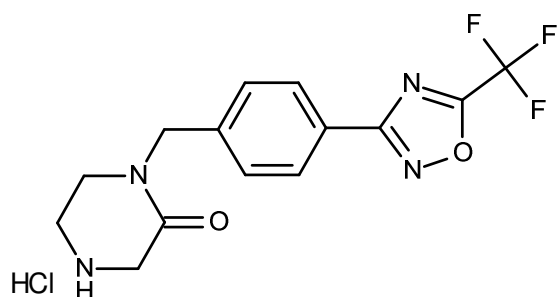
LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.09 min., 443 (M+OH)⁻.

pf: 96-99 °C.

Ejemplo 9: Este ejemplo ilustra la preparación de *N,N*-dimetil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-carboxamida (Compuesto A-34 de la Tabla A)



Etapla 1: clorhidrato de 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazin-2-ona (Compuesto A-36 de la Tabla A)



- 5 A una solución de 3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.375 g, 0.879 mmol) (del Ejemplo 8) en THF (2.9 mL) se añadió HCl en dioxano (2.20 mL, 8.79 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 50 min a TA y a continuación, se calentó a 60 °C durante 2 h más. Se evaporaron todos los componentes volátiles para obtener clorhidrato de 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazin-2-ona como un sólido blanco. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.39 (s, 2H) 3.41 - 3.49 (m, 2H) 3.49 - 3.57 (m, 2H) 4.71 (s, 2H) 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H) 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H) 9.71 (s a, 2H)

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.72 min.; 327 [M+H]⁺

Etapla 2: *N,N*-dimetil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-carboxamida

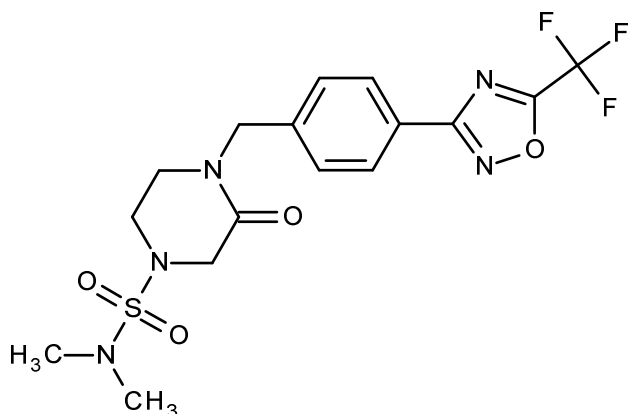
- 15 A una solución de clorhidrato de 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazin-2-ona (0.050 g, 0.14 mmol) en diclorometano (0.5 mL) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo (0.025 mL, 0.28 mmol) y acto seguido trietilamina (0.058 mL, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h a TA, tras lo cual se añadió una solución ac. saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante combiflash Rf de Isco utilizando CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para obtener *N,N*-dimetil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-carboxamida como un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.79 (s, 6H) 3.27 - 3.33 (m, 2H) 3.35 - 3.46 (m, 2H) 3.96 (s, 2H) 4.61 (s, 2H) 7.35 (d, J=8.1 Hz, 2H) 8.02 (d, J=8.1 Hz, 2H)

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.91 min.; 398 [M+H]⁺

pf: 111-114 °C.

- 25 Ejemplo 10: Este ejemplo ilustra la preparación de *N,N*-dimetil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-sulfonamida (Compuesto A-42 de la Tabla A)

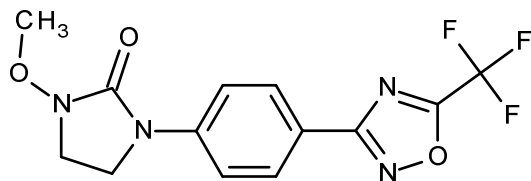


A una solución de clorhidrato de 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazin-2-ona (0.050 g, 0.14 mmol) en diclorometano (0.5 mL) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (0.030 mL, 0.28 mmol) y acto seguido trietilamina (0.058 mL, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 80 min a TA, tras lo cual se añadió una solución ac. saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante combiflash Rf de Isco utilizando CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para obtener *N,N*-dimetil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperazino-1-sulfonamida como un sólido blanco.

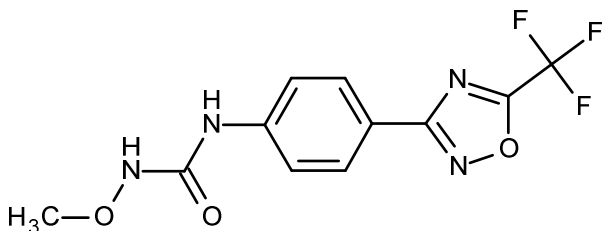
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.80 (s, 6H) 3.28 - 3.34 (m, 2H) 3.39 - 3.46 (m, 2H) 3.88 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 2H) 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.00 min.; 434 [M+H]⁺

Ejemplo 11: Este ejemplo ilustra la preparación de 1-metoxi-3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazolidin-2-ona (Compuesto C-3 de la Tabla C)



Etapas 1: 1-metoxi-3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]urea



A una solución de 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]anilina (2.00 g, 8.73 mmol) en THF (29 mL) se añadió carbonildiimidazol (2.12 g, 13.1 mmol) y acto seguido clorhidrato de metoxilamina (0.948 g, 11.3 mmol) y DIPEA (1.94 mL, 11.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 55 °C. A continuación, se evaporaron todos los disolventes y el residuo se purificó mediante combiflash Rf de Isco utilizando ciclohexano/EtOAc como eluyente para obtener 1-metoxi-3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]urea como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.61 (d, *J*=8.8 Hz, 2H) 7.66 (s a, 1H) 8.02 (d, *J*=8.4 Hz, 2H).

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.93 min.; 303 [M+H]⁺

Etapas 2: 1-metoxi-3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de 1-metoxi-3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]urea (0.100 g, 0.331 mmol) en DMF (1.1 mL) a temperatura ambiente se añadió NaH (0.015 g, 0.364 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (0.030 mL, 0.35 mmol). Después de 30 min. más, se añadió una

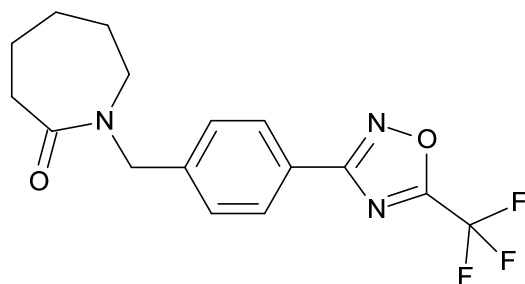
segunda porción de NaH (0.015 g, 0.364 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y a continuación, se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante combiflash Rf de Isco utilizando ciclohexano/AcOEt. El sólido obtenido se purificó adicionalmente recristalizando en CH₂Cl₂ y MeOH para obtener 1-metoxi-3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazolidin-2-ona como cristales blancos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.54 - 3.65 (m, 2H) 3.70 - 3.79 (m, 2H) 3.82 (s, 3H) 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H) 8.05 (d, J=8.0 Hz, 2H)

LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.02 min.; 329 [M+H]⁺

pf: 185-190 °C.

- 10 **Ejemplo 12:** Este ejemplo ilustra la preparación de 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]azepan-2-ona (Compuesto A-70 de la Tabla A)



- 15 En una solución de nBuLi (1.6M en hexanos, 0.712 mL, 1.14 mmol) en THF (3 mL) a -78 °C se introdujo una solución de azepan-2-ona (137 g, 1.22 mmol) en THF (3 mL). Después de 20 min a -78 °C, se añadió 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.25 g, 0.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la vez que se calentaba desde -78 °C hasta 0 °C utilizando un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó en la nevera (5 °C) durante toda la noche sin agitación. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó a 0 °C con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada total se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía combiflash en columna (gradiente de elución de 1:0 a 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para obtener 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]azepan-2-ona como un aceite incoloro. (75 mg, 27% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.08 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.30 (m, 2H).

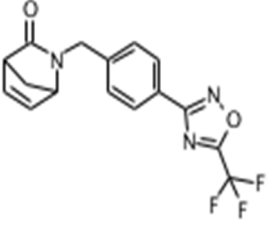
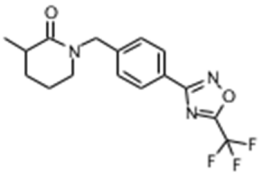
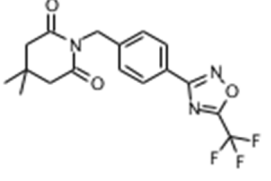
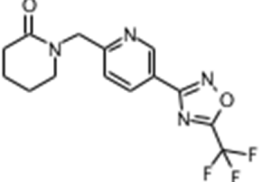
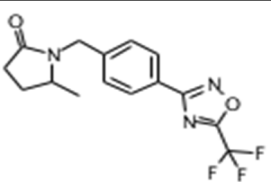
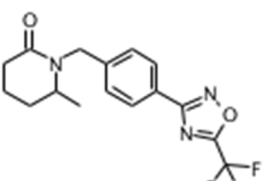
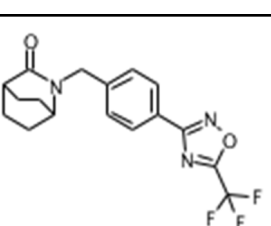
LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.06 minutos, 340 (M+H).

- 25 Cuando sea necesario, pueden obtenerse los compuestos finales enantioméricamente puros a partir de los materiales racémicos según proceda mediante técnicas de separación físicas habituales tales como cromatografía quiral de fase inversa o mediante técnicas sintéticas estereoselectivas, (p. ej., utilizando materiales de partida quirales).

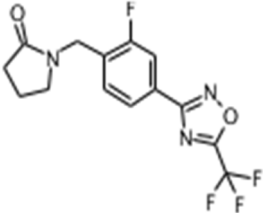
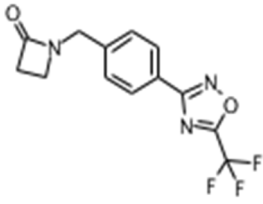
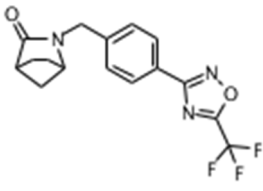
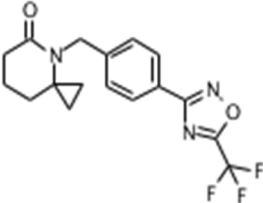
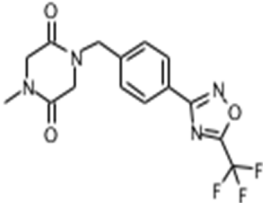
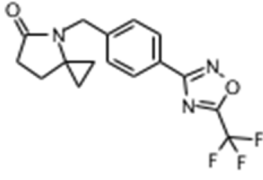
Tabla A: Punto de fusión (pf) y/o datos de LC/MS para los compuestos de Fórmula (I):

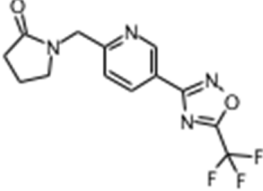
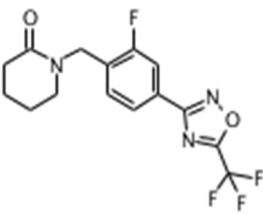
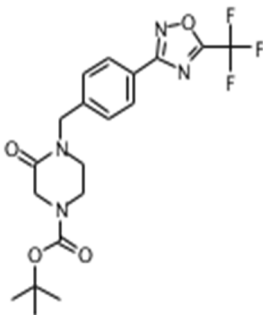
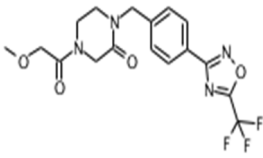
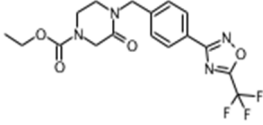
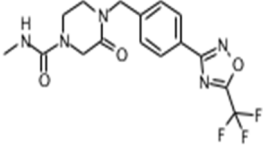
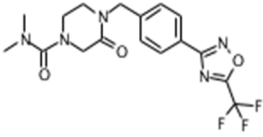
En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-1	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piro-lidin-2-ona		0.96	312	A	

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	tr (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-2	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		0.99	326	A	31 - 34
A-3	4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]morfo-lin-3-ona		0.92	328	A	
A-4	4,4-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxa-zolidin-3-ona		1.13	342	A	53 - 54
A-5	2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxa-zolidin-3-ona		0.96	314	A	54 - 58
A-6	5,5-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxa-zolidin-3-ona		1.04	342	A	
A-7	3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirro-lidin-2-ona					83 - 88
A-8	4-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirro-lidin-2-ona		1.13	326	A	

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-9	3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona					50 - 53
A-10	3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.12	340	A	
A-11	4,4-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridino-2,6-diona		1.14	368	A	
A-12	1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-piridil]metil]pipe-ridin-2-ona					
A-13	5-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piro-lidin-2-ona		1.01	326	A	
A-14	6-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.05	340	A	
A-15	3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-3-azabicyclo[2.2.2]oc-tan-2-ona		1.04	352	A	

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _r (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-16	3,3-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.13	354	A	
A-17	4-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.06	340	A	
A-18	5-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.06	340	A	
A-19	3-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.00	356	A	
A-20	4-(trifluorometil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]azeti-din-2-ona		1.10	366	A	
A-21	5-(difluorometil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piro-lidin-2-ona		1.04	362	A	

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-22	1-[[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirro-lidin-2-ona					55 - 60
A-23	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]azeti-din-2-ona		0.94	298	A	
A-24	3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-3-azabiclo[2.2.1]hep-tan-2-ona		1.02	338	A	
A-25	4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona		1.07	351	A	
A-26	1-metil-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-2,5-diona		0.85	355	A	134 142
A-27	4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona		1.03	338	A	

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-28	1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-piridil]metil]piro-lidin-2-ona		0.66	329 Masa ob- ser-va- da para [M+OH]	A	
A-29	1-[[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.60	344	B	
A-30	3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		1.09	[M+Na] 449	A	96 - 99
A-31	4-(2-metoxiacetil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razin-2-ona		0.87	399	A	
A-32	3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxilato de etilo		0.99	399	A	
A-33	<i>N</i> -metil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxamida		0.84	384	A	114 118
A-34	<i>N,N</i> -dimetil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxamida		0.91	398	A	111 114

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	tr (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-35	4-acetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razin-2-ona		0.86	369	A	
A-36	cloruro de 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razin-4-io-2-ona		0.72	327	A	
A-37	2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]oxazi-nan-3-ona		0.99	328	A	
A-38	<i>N</i> -(2-metoxietil)-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxamida		0.86	428	A	120 128
A-39	<i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -metil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxamida		0.96	414	A	
A-40	4-(ciclopropanocarbonil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razin-2-ona		0.93	395	A	
A-41	4-metilsulfonil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razin-2-ona		0.91	405	A	155 160
A-42	<i>N,N</i> -dimetil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-sulfonamida		1.00	434	A	

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	tr (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-43	N-metil-3-oxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-sulfonamida		0.92	420	A	
A-44	1-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridin-2-ona		1.04	344	A	
A-45	3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]oxazo-lidin-2-ona		0.96	314	A	
A-46	1-metil-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imida-zolidin-2-ona		0.97	327	A	
A-47	3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imida-zolidino-2,4-diona		0.94	341	A	
A-48	1-metil-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]hexa-hidropirimidin-2-ona		0.99	341	A	
A-49	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-ridino-2,6-diona		1.01	340	A	104 108

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	tr (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-50	1-metil-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imida-zolidino-2,4-diona		0.94	341	A	
A-51	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piro-lidino-2,5-diona		0.96	326	A	113 117
A-52	3,3-dimetil-1-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]piperi-din-2-ona		0.98	355	A	
A-53	1-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]piperi-din-2-ona					80 - 89
A-54	1-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-3,3-dimetilpiperidin-2-ona					69 - 73
A-55	4-acetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-2,6-diona					111 114
A-56	N,N-dimetil-3,5-dioxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxamida					138 141

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	tr (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-57	3,5-dioxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxilato de etilo					89 - 92
A-58	<i>N</i> -metil-3,5-dioxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxamida					148 - 153
A-59	4-metilsulfonilo-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-2,6-diona		1.00	419	A	
A-60	<i>N,N</i> -dimetil-3,5-dioxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-sulfonamida		1.06	448	A	
A-61	cloruro de 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razin-4-io-2,6-diona		0.89	341 (M-Cl)	A	
A-62	3,5-dioxo-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pipe-razino-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo					94 - 102
A-63	1-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirro-lidin-2-ona		0.99	330	A	
A-64	2-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-4,4-dimetilisoxazolidin-3-ona		0.98	376 (M-OH)	A	

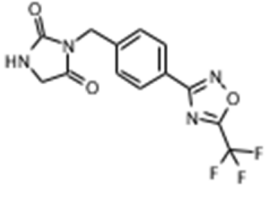
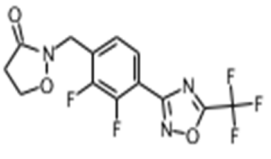
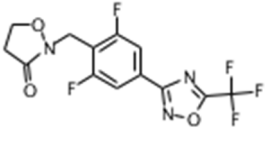
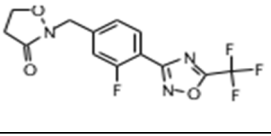
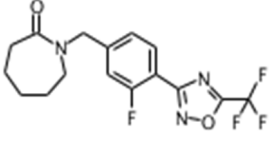
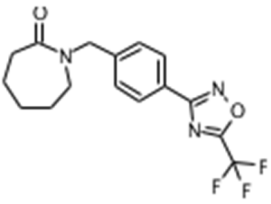
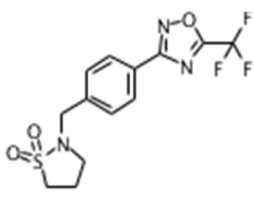
En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (me-dida)	Mé- todo	Pf (°C)
A-65	3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imida-zolidino-2,4-diona					200 203
A-66	2-[[2,3-difluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxa-zolidin-3-ona		0.99	350	A	
A-67	2-[[2,6-difluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxa-zolidin-3-ona					75 - 80
A-68	2-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxa-zolidin-3-ona					86 - 89
A-69	1-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]azepan-2-ona					80 - 84
A-70	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]azepan-2-ona		1.06	340	A	

Tabla B: Punto de fusión (pf) y/o datos de LC/MS para los compuestos de Fórmula (I):

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (medida)	Método	Pf (°C)
B-1	1,1-dióxido de 2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2-tiazolidina					69 - 73

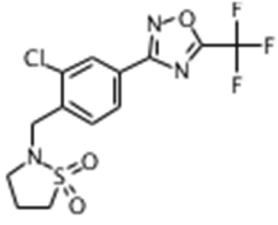
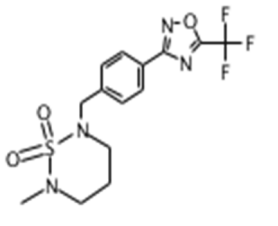
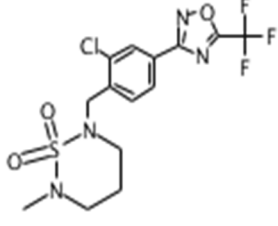
En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (medida)	Método	Pf (°C)
B-2	1,1-dióxido de 2-[[2-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2-tiazolidina		1.07	398 Masa observada para [M+OH] ⁺	A	
B-3	1,1-dióxido de 2-metil-6-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,6-tiadiazinano		1.09	376	A	
B-4	1,1-dióxido de 2-[[2-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-6-metil-1,2,6-tiadiazinano		1.15	410	A	

Tabla C: Punto de fusión (pf) y/o datos de LC/MS para los compuestos de Fórmula (I):

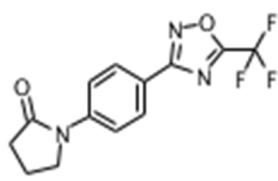
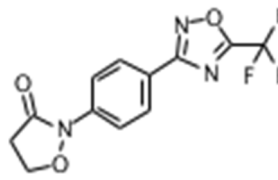
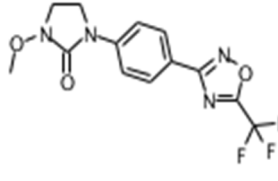
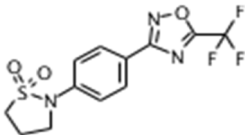
En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (medida)	Mé-todo	Pf (°C)
C-1	1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona		1.00	298	A	151 - 153
C-2	2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]isoxazolidin-3-ona		1.03	300	A	74 - 77
C-3	1-metoxi-3-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]imidazolidin-2-ona		1.02	329	A	185 - 190

Tabla D: Punto de fusión (pf) y/o datos de LC/MS para los compuestos de Fórmula (I):

En-trada	Nombre del compuesto	Estructura	t _R (min)	[M+H] ⁺ (medida)	Méto-do	Pf (°C)
D-1	1,1-dióxido de 2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]-1,2-tiazolidina		0.97	350 Masa observada para [M+OH] ⁻		154 158

EJEMPLOS BIOLÓGICOS:Ejemplos generales de pruebas en disco foliar en placas de pocillos:

- 5 A partir de plantas cultivadas en un invernadero, se cortan discos foliares o segmentos foliares de varias especies vegetales. Los discos o segmentos foliares cortados se colocan en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) sobre agua-agar. Se pulveriza una solución de prueba sobre los discos foliares antes (prevención) o después (curación) de la inoculación. Los compuestos que se van a probar se preparan como soluciones en DMSO (máx. de 10 mg/mL), que se diluyen hasta la concentración apropiada con Tween20 al 0.025% justo antes de la pulverización. Los discos o segmentos foliares inoculados se incuban en condiciones definidas (temperatura, humedad relativa, luz, etc.) de acuerdo con el sistema de prueba respectivo. Se realiza una única evaluación del nivel de la enfermedad de 3 a 14 días después de la inoculación, dependiendo del patosistema. A continuación, se calcula el porcentaje de control de la enfermedad respecto a los discos o segmentos foliares de referencia no tratados.

Ejemplos generales de pruebas en cultivo líquido en placas de pocillos:

- 15 En un caldo de nutrientes se mezclan directamente fragmentos de micelios o suspensiones de conidios de un hongo, recién preparados a partir de cultivos líquidos del hongo o preparados a partir de un depósito criogénico. Las soluciones del compuesto de prueba en DMSO (máx. de 10 mg/mL) se diluyen con Tween20 al 0.025% en un factor de 50 y se pipetea 10 µL de esta solución a una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos). A continuación, se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas/fragmentos de micelios fúngicos para obtener la concentración final del compuesto de prueba. Las placas de prueba se incuban en la oscuridad a 24 °C y un 96% de humedad relativa. La inhibición del crecimiento fúngico se determina fotométricamente después de 2 a 7 días, dependiendo del patosistema, y se calcula el porcentaje de actividad antifúngica respecto a la muestra de referencia no tratada.

Ejemplo 1: Actividad fungicida contra *Glomerella lagenarium* (*Colletotrichum lagenarium*) en cultivo líquido / pepino / prevención (antracnosis)

- 25 Se mezclan conidios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de papa, PDB). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente 3-4 días después de la aplicación.

- 30 Los siguientes compuestos de las Tablas A a D proporcionaron al menos un 80% de control de *Glomerella lagenarium* a 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

- 35 Compuestos (de la Tabla A): A-1, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-25, A-26, A-27, A-28, A-29, A-30, A-31, A-32, A-33, A-34, A-35, A-37, A-39, A-40, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-47, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-54, A-55, A-56, A-57, A-58, A-59, A-61, A-62, A-63, A-64, A-65, A-66, A-67, A-68, A-69, y A-70.

- Compuestos (de la Tabla B): B-1, B-2, B-3 y B-4.

Compuestos (de la Tabla C): C-1, C-2 y C-3.

Compuestos (de la Tabla D): D-1.

Ejemplo 2: Actividad fungicida contra *Phakopsora pachyrhizi* / soja / prevención en discos foliares (roya asiática de la soja)

- 40 Se colocan discos foliares de soja en agua-agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulveriza sobre estos el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Un día después de la aplicación los discos foliares se inoculan pulverizando una suspensión de esporas sobre su superficie foliar más baja. Tras un periodo de incubación en una cámara climática de 24-36 horas en la oscuridad a 20 °C y un 75% de HR, los discos foliares se mantienen a

20 °C con 12 h de luz/día y un 75% de HR. La actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con los no tratados cuando aparece un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los discos foliares de referencia no tratados (12-14 días después de la aplicación).

- 5 Los siguientes compuestos de las Tablas A a D proporcionaron al menos un 80% de control de *Phakopsora pachyrhizi* a 200 ppm en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

10 Compuestos (de la Tabla A): A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-25, A-26, A-27, A-29, A-32, A-33, A-34, A-35, A-37, A-38, A-39, A-40, A-41, A-42, A-43, A-46, A-47, A-48, A-49, A-50, A-51, A-54, A-55, A-56, A-57, A-58, A-59, A-60, A-65, A-66, A-67, A-68, y A-70.

Compuestos (de la Tabla B): B-1.

Compuestos (de la Tabla C): C-1 y C-2.

Compuestos (de la Tabla D): D-1.

Ejemplo 3: Actividad fungicida contra *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* / trigo / curación en discos foliares (roya parda)

- 15 Se colocan segmentos foliares de trigo cv. Kanzler sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos). Los segmentos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Las placas se almacenan en la oscuridad a 19 °C y un 75% de HR. El compuesto de prueba formulado diluido en agua se aplica 1 día después de la inoculación. Los segmentos foliares se incuban a 19 °C y un 75% de HR en un régimen de luz de 12 h de luz / 12 h de oscuridad en una cámara climática y se evalúa la actividad de un compuesto como el porcentaje de control de enfermedad en comparación con los no tratados cuando aparece un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los segmentos foliares de referencia no tratados (6 - 8 días después de la aplicación).
- 20

Los siguientes compuestos de las Tablas A a D proporcionaron al menos un 80% de control de *Puccinia recondita* f. sp. *Tritici* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

- 25 Compuestos (de la Tabla A): A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-25, A-26, A-27, A-28, A-29, A-30, A-31, A-32, A-33, A-34, A-35, A-37, A-38, A-39, A-40, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-47, A-48, A-49, A-50, A-51, A-53, A-54, A-55, A-56, A-63, A-66, A-67, A-68, y A-70.

Compuestos (de la Tabla B): B-1 y B-3.

- 30 Compuestos (de la Tabla C): C-1 y C-2.

Compuestos (de la Tabla D): D-1.

Ejemplo 4: Actividad fungicida contra *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* / trigo / prevención en disco foliares (roya parda)

- 35 Se colocan segmentos foliares de trigo cv. Kanzler sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Los segmentos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los segmentos foliares inoculados se incuban a 19 °C y un 75% de HR en un régimen de luz de 12 h de luz / 12 h de oscuridad en una cámara climática y se evalúa la actividad de un compuesto como el porcentaje de control de enfermedad en comparación con los no tratados cuando aparece un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los segmentos foliares de referencia no tratados (7 - 9 días después de la aplicación).

- 40 Los siguientes compuestos de las Tablas A a D proporcionaron al menos un 80% de control de *Puccinia recondita* f. sp. *Tritici* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, que presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

- 45 Compuestos (de la Tabla A): A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-25, A-26, A-27, A-28, A-29, A-30, A-31, A-32, A-33, A-34, A-35, A-36, A-37, A-38, A-39, A-40, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-47, A-48, A-49, A-50, A-51, A-53, A-54, A-55, A-56, A-57, A-58, A-59, A-60, A-62, A-63, A-64, A-65, A-66, A-68, A-69, y A-70.

Compuestos (de la Tabla B): B-1, B-2 y B-3.

Compuestos (de la Tabla C): C-1 y C-2.

Compuestos (de la Tabla D): D-1.

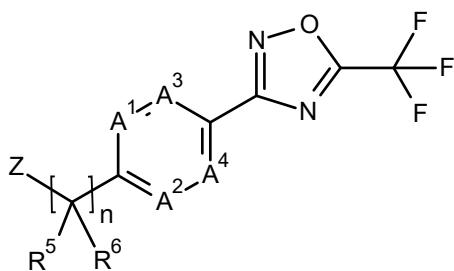
- 50 Ejemplo 5: Actividad fungicida contra *Uromyces viciae-fabae* / poroto común / prevención en discos foliares (roya de

Vicia Faba)

- 5 Se colocan discos foliares de poroto común sobre agua-agar en placas de múltiples pocillos (formato de 96 pocillos) y se pipetea sobre el disco foliar 10 µL del compuesto de prueba formulado diluido en acetona y una sustancia dispersante. Dos horas después de la aplicación los discos foliares se inoculan pulverizando una suspensión de esporas sobre su superficie foliar más baja. Los discos foliares se incuban en una cámara climática a 22 °C con un día de 18 horas y un 70% de humedad relativa. Se determina la actividad de un compuesto como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con los no tratados cuando aparece un nivel apropiado de daños debidos a la enfermedad en los discos foliares de referencia no tratados (12 días después de la aplicación).
- 10 Los siguientes compuestos de las Tablas A a D proporcionaron al menos un 80% de control de *Uromyces viciae-fabae* a 200 ppm en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:
- Compuestos (de la Tabla A): A-1, A-2 y A-3.
- Compuestos (de la Tabla B): B-1.
- Compuestos (de la Tabla C): C-1 y C-2.
- 15 Compuestos (de la Tabla D): D-1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

5 n es 0 o 1 o 2;

A¹ representa N o CR¹, donde R¹ representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

A² representa N o CR², donde R² representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

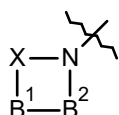
10 A³ representa N o CR³, donde R³ representa hidrógeno o halógeno;

A⁴ representa N o CR⁴, donde R⁴ representa hidrógeno o halógeno; y

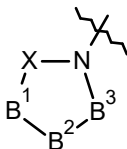
donde no más de dos de A¹ a A⁴ son N;

R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo o alquilo C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos representan ciclopropilo;

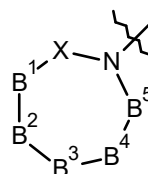
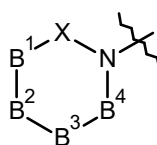
15 Z representa un grupo seleccionado entre Z-1, Z-2, Z-3 o Z-4:



(Z-3)



(Z-4)



(Z-1)

(Z-2)

donde:

X representa C(O) o S(O)₂; y

20 (i) B¹ y B² en Z-1 representan C(R⁷)(R⁸); o

(ii) B¹, B² y B³ en Z-2 representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, S, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser un grupo seleccionado entre O, S, NR⁹ o C(=O); o

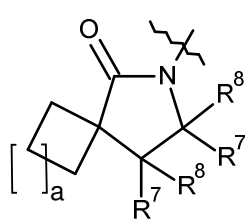
25 (iii) B¹, B², B³ y B⁴ en Z-3 representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, S, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser un grupo seleccionado entre O, S o C(=O) y únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser NR⁹; o

(iv) B¹ en Z-2 es C(R⁷)(R⁸) y B²-B³ es un grupo seleccionado entre NR⁹C(=O), C(=O)NR⁹, N=N, C(R⁷)=C(R⁸), C(R⁸)=N o N=C(R⁸); o B³ en Z-2 es C(R⁷)(R⁸) y B¹-B² es un grupo seleccionado entre NR⁹C(=O), C(=O)NR⁹, N=N, C(R⁷)=C(R⁸), C(R⁸)=N o N=C(R⁸); o

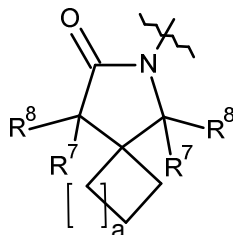
30 (v) B¹ y B² en Z-3 son C(R⁷)(R⁸) y B³-B⁴ es un grupo seleccionado entre NR⁹C(=O), C(=O)NR⁹, N=N, C(R⁷)=C(R⁸), C(R⁸)=N o N=C(R⁸); B¹ y B⁴ en Z-3 son C(R⁷)(R⁸) y B²-B³ es un grupo seleccionado entre NR⁹C(=O), C(=O)NR⁹, N=N, C(R⁷)=C(R⁸), C(R⁸)=N o N=C(R⁸); o B³ y B⁴ en Z-3 son C(R⁷)(R⁸) y B¹-B² es un grupo seleccionado entre NR⁹C(=O), C(=O)NR⁹, N=N, C(R⁷)=C(R⁸), C(R⁸)=N o N=C(R⁸); o

(vi) B¹, B², B³, B⁴ y B⁵ en Z-4 representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, S, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³, B⁴ y B⁵ puede ser un grupo seleccionado entre O, S, NR⁹ o C(=O); o

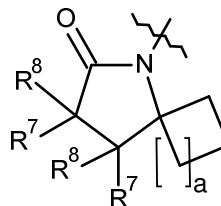
Z representa un grupo seleccionado entre Z-5, donde Z-5 representa Z-5a, Z-5b, Z-5c, Z-5d, Z-5e, Z-5f o Z-5g:



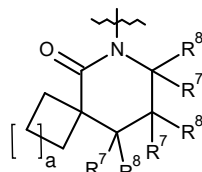
(Z-5a)



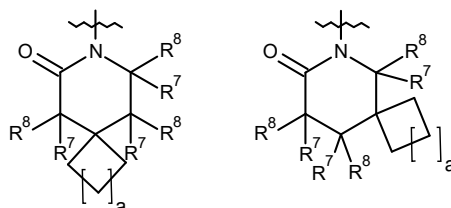
(Z-5b)



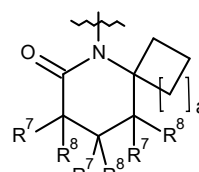
(Z-5c)



(Z-5f)



(Z-5g)

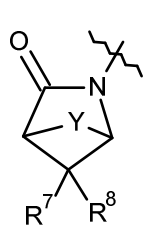


(Z-5d) (Z-5e)

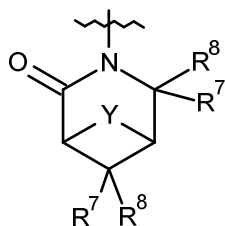
5

donde a es 0, 1, 2 o 3; o

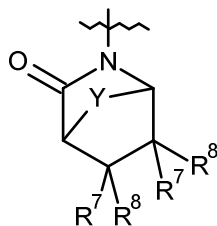
Z representa un grupo seleccionado entre Z-6, donde Z-6 representa Z-6a, Z-6b, Z-6c o Z-6d:



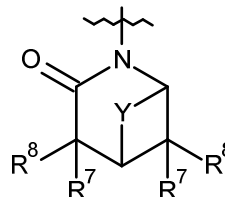
(Z-6c)



(Z-6d)



(Z-6a) (Z-6b)



10 donde Y es alquileo C₁₋₄ o C(R⁷)=C(R⁸);

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, C(O)R¹⁰, C(O)OR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)R¹¹, S(O)₂R¹⁰ o S(O)₂N(R¹⁰)R¹¹, donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con halógeno o ciano;

15 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)(alquilo C₁₋₂), (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), donde alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)(alquilo C₁₋₂) y (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) están sustituidos opcionalmente con halógeno o ciano; y

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o (alcoxi C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o

una de sus sales o N-óxidos.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

- (i) A¹ es CR¹ y R¹ es hidrógeno y A² es CR² y R² es hidrógeno;
- (ii) A¹ es CR¹ y R¹ es halógeno y A² es CR² y R² es hidrógeno; o
- (iii) A¹ es N y A² es CR² y R² es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde de A¹ a A⁴ son C-H.

25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno o R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo o R⁵ y R⁶ son metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Z es:

Z-1 donde B¹ y B² representan C(R⁷)(R⁸);

Z-2 donde B¹, B² y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B³ puede ser O, NR⁹ o C(=O);

5 Z-3 donde B¹, B², B³ y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B², B³ y B⁴ puede ser O, NR⁹ o C(=O);

Z-6a donde Y representa C(R⁷)=C(R⁸); o

Z-6c donde Y representa alquileo C₂₋₄.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde Z es:

10 Z-2 donde B¹ y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O) donde únicamente uno de B¹ y B³ puede ser un O, NR⁹ o C(=O) y B² representa C(R⁷)(R⁸);

Z-3 donde B¹, B² y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O), donde únicamente uno de B¹, B² y B⁴ puede ser O, NR⁹ o C(=O) y B³ representa C(R⁷)(R⁸).

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde Z es:

15 Z-2 donde B¹ y B³ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O o C(=O) donde únicamente uno de B¹ y B³ puede ser un O o C(=O) y B² representa C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸, se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄; o

Z-3 donde B¹, B² y B⁴ representan independientemente C(R⁷)(R⁸), O, NR⁹ o C(=O) donde únicamente uno de B¹, B² y B⁴ puede ser un O, NR⁹ o C(=O) y B³ representa C(R⁷)(R⁸), donde R⁷ y R⁸, se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

20 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno o metilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde n es 1.

25 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde X es C(O).

12. Una composición agroquímica que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, que además comprende al menos un principio activo adicional y/o un diluyente o portador agroquímicamente aceptable.

30 14. Un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, donde una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición que comprende este compuesto como principio activo, se aplica a las plantas, a partes de estas o al emplazamiento de estas.

35 15. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un fungicida, con la condición de que excluya métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto entre:

