

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 531 256**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2008 E 08724674 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2121660**

(54) Título: **Amidas fungicidas**

(30) Prioridad:

25.01.2007 US 897792 P

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

12.03.2015

(73) Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (100.0%)
1007 MARKET STREET
WILMINGTON, DE 19898, US**

(72) Inventor/es:

**PASTERIS, ROBERT JAMES y
LAHM, GEORGE PHILIP**

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 256 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

Amidas fungicidas

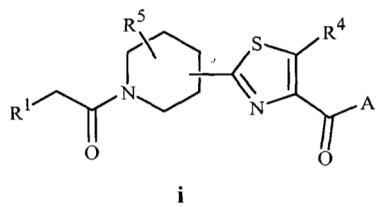
Campo de la invención

Esta invención se refiere a ciertas carboxamidas, sus N-óxidos, sales y composiciones, y a métodos para su utilización como fungicidas.

Fundamento de la invención

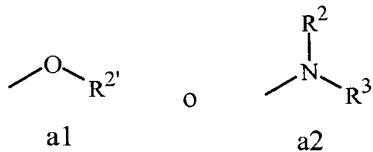
La represión de las enfermedades de las plantas causadas por agentes patógenos fúngicos de plantas es extraordinariamente importante para conseguir una elevada eficiencia en la cosecha. Los daños por enfermedad de las plantas ornamentales, verduras, campo, cereales y cultivos frutales pueden causar una reducción significativa de la productividad y provocar de esta forma un aumento de costes para el consumidor. Se dispone comercialmente de muchos productos para este fin, pero persiste la necesidad de nuevos compuestos que sean más eficaces, menos costosos, menos tóxicos, más seguros desde el punto de vista medioambiental o que tengan diferentes sitios de acción.

La publicación de patente mundial WO 05/003128 describe derivados de tiazolilpiperidina de Fórmula I como MTP (Microsomal Trygliceride Transfer Protein Inhibitors: inhibidores microsómicos de la proteína de transferencia de triglicerídos).



en la que

A es un radical elegido entre los radicales a1 y a2 que siguen

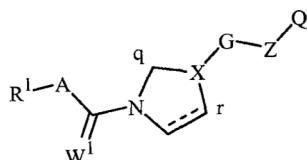


y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la descripción.

La publicación de patente mundial WO 04/058751 describe derivados de carboxamida-piperidinilo tiazol para alterar el tono vascular.

Sumario de la invención

Esta invención se dirige a compuestos de Fórmula 1 incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y sales de los mismos, a composiciones agrícolas que los contienen, y a su uso como fungicidas:



1

en la que

R¹ es un fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente elegidos entre R⁴;

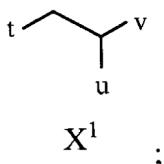
cada R⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinitio C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, haloalquilsulfinitio C₁-C₄.

C₄, haloalilsulfonilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxicarbonilo C₂-C₆, alquilcarboniloxi C₂-C₆, alquilcarboniltio C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₃-C₆;

- 5 A es NR¹⁸ o alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre R¹⁷;

W¹ es O;

X es:



- en donde el enlace de X que se identifica con "t" es conectado con el átomo de carbono marcado con "q" de la Fórmula 1, el enlace que se identifica con "u" está conectado con el átomo de carbono identificado con "r" de la Fórmula 1, y el enlace que se identifica con "v" está conectado con G;

G es un anillo de tiazol opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes elegidos entre R³ en los miembros del anillo de carbono y elegidos entre R¹¹ en los miembros del anillo de nitrógeno en donde X está ligado con G en la posición 2 del anillo de tiazol;

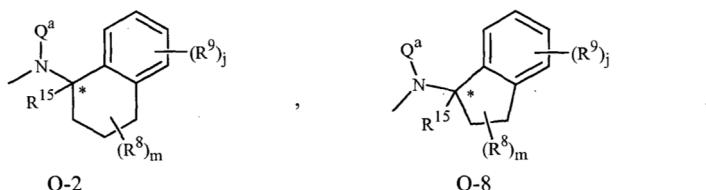
- 15 cada R^3 es independientemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o halógeno;

R¹¹ es alquilo C₁-C₃;

Z es C = W² o alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre R¹⁹.

W² es O o S;

- 20 Q es Q-2 o Q-8



en donde el átomo de carbono identificado con el asterisco (*) en Q-2 y en Q-8 contiene un centro estereogénico; y cada R⁸ está unido independientemente a los átomos de carbono del anillo carbocíclico no aromático del grupo Q, y cada R⁹ está unido independientemente a los átomos de carbono del anillo de fenilo del grupo Q;

- 25 Q^a es H, -CHO, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilcicloalquilo C₄-C₁₀, alquicicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, ciano, hidroxi, alcoxí C₁-C₃, alcoxialquilo C₂-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₃, alcoxicarbonilo C₂-C₃, alquilaminocarbonilo C₂-C₃ o dialquilaminocarbonilo C₃-C₅;

- 30 cada R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilsulfinilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxicarbonilo C₂-C₄, alquilcarboniloxi C₂-C₄, alquilcarboniltio C₂-C₄, alquilaminocarbonilo C₂-C₄, alquilaminocarboniloxi C₂-C₄, dialquilaminocarbonilo C₃-C₆ o
35 trialquilsilico C₃-C₆.

- 40 cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, aloalquilsulfinilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, aloxicarbonilo C₂-C₆, alquilcarboniloxi C₂-C₆, alquilcarboniltio C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₃-C₆;

m es 0, 1 ó 2;

j es 0, 1 ó 2;

R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquicicloalquilo C₄-C₁₀, alquicicloalquil alquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₄ o alcoxialquilo C₂-C₄;

R¹⁷ es H, halógeno, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, alquiltioalquilo C₂-C₄, alquilsulfonilalquilo C₂-C₄, alquilsulfonilalquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₅, alcoxcarbonilalquilo C₃-C₅, alquilmaminocarbonilo C₂-C₅, dialquilmaminocarbonilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄;

R¹⁸ es H, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, alquiltioalquilo C₂-C₄, alquilsulfonilalquilo C₂-C₄, alquilsulfonilalquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₅, alcoxcarbonilalquilo C₃-C₅, alquilmaminocarbonilo C₂-C₅, dialquilmaminocarbonilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxialcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄; y

R¹⁹ es H, halógeno, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, alcoxialquilo C₃-C₄, alquiltioalquilo C₂-C₄, alquilsulfonilalquilo C₂-C₄, alquilsulfonilalquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₅, alquilmaminocarbonilo C₂-C₅, dialquilmaminocarbonilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄ o haloalquilsulfonilo C₁-C₄;

con la condición de que:

(a) cuando Z es C = W², entonces A es distinto de NH o CH₂.

Más en particular, esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula 1, incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoísómeros, un N-óxido o una sal del mismo.

Esta invención se refiere también a una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula 1 y al menos un componente adicional elegido entre el grupo que consiste en agentes tensioactivos, diluyentes sólidos o diluyentes líquidos.

Esta invención se refiere también a una composición fungicida que comprende una mezcla de un compuesto de Fórmula 1 y al menos otro fungicida.

Esta invención se refiere además a un método para controlar enfermedades de las plantas causadas por agentes patógenos fúngicos de plantas, que comprende aplicar a la planta o parte de la misma, o a la semilla de la planta o al semillero, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de la invención (es decir, como una composición descrita en el presente texto).

35 Detalles de la invención

Tal como se usa en el presente texto, se entiende que los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene" o cualquier otra variación de los mismos, cubren una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, procedimiento, método, objeto o aparato que comprende una lista de elementos no están necesariamente limitados sólo a esos elementos sino que pueden incluir otros elementos no mencionados expresamente o inherentes a tal composición, procedimiento, método, objeto o aparato. Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, "o" se refiere a un "o" inclusivo y no a un "o" exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B es satisfecha por cualquiera de los siguientes casos: A es verdadero (o presente) y B es falso (o no presente), A es falso (o no presente) y B es verdadero (o presente), y tanto A como B son verdaderos (o presentes).

También, el uso de "un" o "una" se emplea para describir elementos y componentes de la invención. Esto se hace simplemente por razón de conveniencia y para dar un sentido general de la invención. Esta descripción debe ser leída para que incluya uno o al menos uno, y el singular incluye también el plural a menos que se entienda lo contrario de forma evidente.

En lo citado anteriormente, el término "alquilo", utilizado ya sea solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo", incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo. El término "alquilo 1-2" indica que una o dos de las posiciones disponibles para ese sustituyente pueden ser alquilo que se eligen independientemente. "Alquenilo" incluye alquenos de cadena lineal o ramificada, tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y los diferentes isómeros de butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquinilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo. "Alquinilo" incluye alquinos de cadena lineal o ramificada tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros de

- butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también puede incluir restos formados por múltiples enlaces triples tales como 2,5-hexadiinilo. "Alquienilo" denota un alcanodiilo de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de "alquienilo" incluyen CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃) y los diferentes isómeros de butileno. "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxy y hexiloxi. "Alcoxialquilo" 5 denota sustitución alcoxi en alquilo. Los ejemplos de "alcoxialquilo" incluyen CH₃OCH₂, CH₃OCH₂CH₂, CH₃CH₂OCH₂, CH₃CH₂CH₂OCH₂ y CH₃CH₂OCH₂CH₂. "Alcoxialcoxi" denota sustitución alcoxi en alcoxi. "Alquitio" incluye restos alquilito de cadena lineal o ramificada como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. "Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Los ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen CH₃S(O), CH₃CH₂S(O), CH₃CH₂CH₂S(O), (CH₃)₂CH₅(O) y los diferentes isómeros de butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo. Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen CH₃S(O)₂, CH₃CH₂S(O)₂, CH₃CH₂CH₂S(O)₂, (CH₃)₂CHS(O)₂ y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo. "Alquilamino", "dialquilamino" y similares se definen de manera análoga a los ejemplos anteriores. "Trialquilsililo" incluye tres radicales alquilo de cadena lineal y/o ramificada unidos a, y enlazados por medio de un, 10 átomo de silicio tal como trimetilsililo, trietilsililo y t-butil-dimetilsililo.
- Como se entiende generalmente, el término "miembro del anillo" se refiere a un átomo u otro resto (por ejemplo C=O), C (=S), S(O) o S(O)₂) que forma la columna vertebral de un anillo o sistema de anillos. 15
- "Aromático" se refiere a un anillo en el que cada uno de sus átomos está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y en el que (4n + 2) electrones π , en donde n es un número entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con la regla de Hückel. El término "sistema de anillo aromático" 20 denota un sistema carbocíclico o heterocíclico en el que al menos un anillo del sistema de anillo es aromático. El término "sistema de anillo carbocíclico aromático" denota un sistema de anillos carbocíclico en el que al menos un anillo del sistema de anillos es aromático. El término "sistema de anillos heterocíclico aromático" se refiere a un sistema de anillos heterocíclico en el que al menos un anillo del sistema de anillos es aromático.
- Los términos "anillo carbocíclico", "carbociclo" o "sistema de anillos carbocíclico" denotan un anillo o sistema de anillos, en el que los átomos que forman la columna vertebral del anillo se eligen sólo entre carbono. "Cicloalquilo" 25 incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. A menos que se indique otra cosa, un anillo carbocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente saturado, o totalmente insaturado. Cuando un anillo carbocíclico totalmente insaturado satisface la regla de Hückel, dicho anillo se denomina entonces también "anillo aromático". Un anillo carbocíclico que no satisface la regla de Hückel se describe como un "anillo carbocíclico no aromático". 30
- Los términos "anillo heterocíclico", "heterociclo" o "sistema de anillos heterocíclicos" denotan un anillo o sistema de anillos en el que al menos un átomo que forma el esqueleto del anillo no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Normalmente, un anillo heterocíclico no contiene más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. A menos que se indique otra cosa, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente 35 saturado, o totalmente insaturado. Cuando un anillo heterocíclico totalmente insaturado satisface la regla de Hückel, entonces dicho anillo se llama también "anillo heteroaromático" o "anillo heterocíclico aromático". Un anillo heterocíclico que no satisface la regla de Hückel se describe como un "anillo heterocíclico no aromático". El término "anillo heterocíclico saturado" indica un anillo heterocíclico en el que ningún miembro del anillo está unido a un miembro del anillo adyacente por medio de un doble enlace. El término "anillo heterocíclico parcialmente saturado" 40 se refiere a un anillo heterocíclico que comprende al menos un miembro del anillo unido a un miembro del anillo adyacente a través de un doble enlace y también comprende al menos un miembro del anillo unido a un miembro del anillo adyacente a través de un enlace sencillo que conceptualmente podría ser reemplazado por un doble enlace para formar un anillo heterocíclico menos saturado. A menos que se indique otra cosa, los anillos y sistemas de anillos heterocíclicos pueden estar unidos a través de cualquier carbono o nitrógeno disponibles por sustitución de 45 un hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno. En lo citado anteriormente, cuando un compuesto de Fórmula 1 está formado por uno o más anillos heterocíclicos, todos los sustituyentes están unidos a estos anillos a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante la sustitución de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.
- Un experto en la técnica apreciará que no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos ya que el nitrógeno requiere un par aislado de electrones disponible para la oxidación formando el óxido; un experto en la técnica reconocerá los heterociclos que contienen nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Un experto en la técnica reconocerá también que las aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son muy bien conocidos por los expertos en la técnica incluyendo la oxidación de heterociclos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, 50 perborato de sodio, y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos han sido descritos y revisados ampliamente en la bibliografía, véase por ejemplo: T. L. Gilchrist en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton y A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett y B. R. T. Keene en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky, Ed, Academic Press.; M. Tisler y B. Stanovnik en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds., Academic Press y G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

El término "halógeno", bien sea solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. El término "1-2 halógeno" indica que una o dos de las posiciones disponibles para ese sustituyente pueden ser halógeno que se eligen independientemente. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C , ClCH_2 , CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 . Los términos "haloalquenilo", "haloalquinilo", "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquilito", y similares, se definen de forma análoga que el término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalquenilo" incluyen $(\text{Cl})_2\text{C} = \text{CHCH}_2$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCH}_2$. Los ejemplos de "haloalquinilo" incluyen $\text{HC}\equiv\text{CCHCl}$, $\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{CCl}_3\text{C}\equiv\text{C}$ y $\text{FCH}_2\text{OCCH}_2$. Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$. Los ejemplos de "haloalquilito" incluyen CCl_3S , CF_3S , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$. Los ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S(O)}$, $\text{CCl}_3\text{S(O)}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)}$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)}$. Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S(O)}_2$, $\text{CCl}_3\text{S(O)}_2$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)}_2$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)}_2$.

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica mediante el sufijo "Ci-Cj" (ej. "alquilo Ci-Cj") donde i y j son números del 1 al 10. Por ejemplo, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ designa desde el metilsulfonilo al butilsulfonilo; alcoxialquilo C_2 designa CH_3O CH_2 ; alcoxialquilo C_3 designa, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$; y alcoxialquilo C_4 designa los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de cuatro átomos de carbono, incluyendo los ejemplos $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -alquilaminoalquilo C_2 designa CH_3NHCH_2 -; alquilaminoalquilo C_3 designa, por ejemplo, $\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{NH})\text{CH}_2$, CH_3NH CH_2CH_2 - o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -; y los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen C(O) CH_3 , C(O) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $\text{C(O)CH(CH}_3)_2$. Los ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC(=O)}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(=O)}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC(=O)}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC(=O)}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC(=O)}$ y los diferentes isómeros de butoxi o pentoxicarbonilo. Los ejemplos de "alquilaminocarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{NHC(=O)}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(=O)}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(=O)}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHNHC(=O)}$ y los diferentes isómeros de butilamino- o pentilaminocarbonilo. Los ejemplos de "dialquilaminocarbonilo" incluyen $(\text{CH}_3)_2\text{NC(=O)}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC(=O)}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{NC(=O)}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN(CH}_3)\text{C(=O)}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{NC(=O)}$.

La línea de puntos de la Fórmula 1 representa que el enlace indicado puede ser un enlace simple o un enlace doble.

Cuando un compuesto es sustituido con un sustituyente que lleva un subíndice que indica el número de dichos sustituyentes puede variar, cuando el número de dichos sustituyentes es mayor que 1, dichos sustituyentes se eligen independientemente entre el grupo de sustituyentes definidos. Además, cuando el subíndice indica un intervalo, por ejemplo $(\text{R})_{i,j}$, entonces el número de los sustituyentes se puede elegir entre los números enteros entre i y j inclusive. También, un experto en la técnica reconocerá que el número de puntos de unión disponibles pone un límite en el número de sustituyentes posibles que pueden ser más bajos que la definición amplia; por ejemplo, el subíndice "k" en U-16, U-17, U-18, U-19, U-32, U-33 y U-35 indicado en la Forma de realización 6 no puede ser mayor que 1.

Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno, por ejemplo Q^a , R^{15} , R^{17} , R^{18} o R^{19} , entonces, cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que este es equivalente a dicho grupo que no está sustituido. Cuando se muestra que un grupo variable está opcionalmente unido a una posición, por ejemplo $(\text{R}^8)_m$ en donde m puede ser 0, entonces el hidrógeno puede estar en la posición incluso si no se menciona en la definición del grupo variable. Cuando se dice que una posición en un grupo es "no sustituida "o" sustituida", entonces se unen los átomos de hidrógeno para absorber cualquier valencia libre. El término "opcionalmente sustituido" en relación con los grupos mencionados para R^1 y G se refiere a grupos que son no sustituidos o tienen al menos 1 sustituyente no hidrógeno.

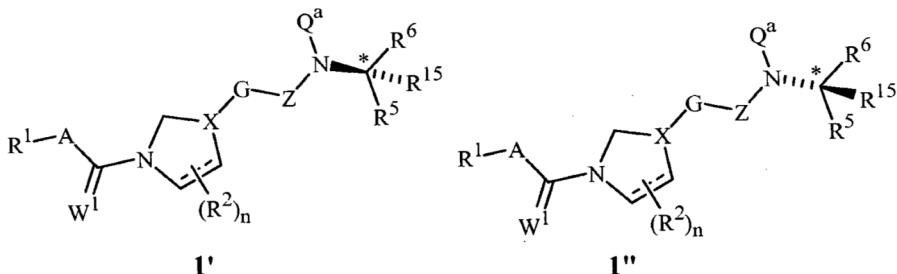
Como se indicó anteriormente, R^1 es un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros; G es un anillo de tiazol opcionalmente sustituido; y Q-2 y Q-8 están opcionalmente sustituidos. El término "sustituido" en relación con estos grupos R^1 y G se refiere a grupos que tienen al menos un sustituyente no hidrógeno que no extingue la actividad fungicida. Dado que estos grupos están opcionalmente sustituidos, no necesitan tener ningún sustituyente que no sea hidrógeno.

La denominación de sustituyentes en la presente descripción utiliza una terminología reconocida que proporciona concisión para expresar a los expertos en la técnica la estructura química. Por ejemplo, como se utiliza en la nomenclatura, el prefijo "per" indica "completamente", y "perhidro" significa que el anillo o sistema de anillos heteroaromático de referencia (por ejemplo, quinoleína, isoquinoleína) ha sido completamente hidrogenado, de forma que está totalmente saturado. También, la finalización de un nombre de un sustituyente heterocíclico con la letra "o" (por ejemplo, "piperidino", "pirrolidino", "isoquinoleíno", "isoindolo") significa que el sustituyente heterocíclico está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno del heterociclo. En bien de la concisión, pueden ser omitidos descriptores de posición; "pirazol-1-il" significa "1H-pirazol-1-il" de acuerdo con el sistema del Chemical Abstracts de nomenclatura. El término "piridilo" es sinónimo de "piridinilo". El orden de listado de los sustituyentes puede ser diferente del orden del sistema Chemical Abstracts si la diferencia no afecta al significado.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos beneficiosos cuando se enriquece con relación al otro u otros estereoisómeros o cuando se separa del otro u otros estereoisómeros. Además, el

profesional experto sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. En consecuencia, la presente invención comprende compuestos de Fórmula 1, N-óxidos o sus sales. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa. Esta invención comprende mezclas racémicas. Además, esta invención incluye compuestos que están enriquecidos en comparación con la mezcla racémica en un enantiómero de Fórmula 1.

5



10

Se incluyen los enantiómeros esencialmente puros de los compuestos de Fórmula 1, por ejemplo compuestos de Fórmula 1, en la que Q es Q-2 o Q-8 correspondiente a la Fórmula 1' y la Fórmula 1'' anterior en el que Q es Q-1.

15

Cuando está enriquecido enantioméricamente, un enantiómero está presente en cantidades mayores que el otro, y el grado de enriquecimiento puede ser definido por la expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como $(2x-1) \cdot 100\%$, en donde x es la fracción molar del enantiómero predominante en la mezcla (por ejemplo, un ee de 20% corresponde a una relación de enantiómeros 60:40).

15

Para los compuestos de Fórmula 1, se cree que el enantiómero más activo desde el punto de vista fungicida es aquél en cuya fórmula R¹⁵ es un hidrógeno, el átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono identificado con un asterisco (*) está por debajo del plano definido por los 3 átomos no hidrógeno unidos al átomo de carbono identificado con el asterisco (*) como en la Fórmula 1' (con el anillo aromático de Q-2 o Q-8 situado con respecto al átomo de carbono identificado con un asterisco (*) en una manera análoga a R⁶ en Q-1 en la Fórmula 1').

20

Preferiblemente, las composiciones de esta invención tienen al menos un exceso enantiomérico del 50%; más preferiblemente al menos un exceso enantiomérico del 75%; aún más preferiblemente al menos un exceso enantiomérico del 90%; y lo más preferiblemente al menos un exceso enantiomérico del 94% del isómero más activo. Son particularmente interesantes las realizaciones enantioméricamente puras del isómero más activo.

25

Los compuestos de Fórmula 1 pueden comprender centros quirales adicionales. Por ejemplo, los sustituyentes R⁸, R⁹, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, Q^a y X¹ pueden a su vez contener centros quirales. Esta invención comprende mezclas racémicas, así como estereoconfiguraciones enriquecidas y esencialmente puras de estos centros quirales adicionales.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más isómeros conformacionales debido a los enlaces amida en los compuestos de Fórmula 1, como sabe un experto en la técnica. Esta invención comprende mezclas de isómeros conformacionales. Además, esta invención incluye compuestos que están enriquecidos en comparación con la mezcla de un confórnero de Fórmula 1.

30

Un experto en la técnica reconoce que, debido a que en el medio ambiente y bajo condiciones fisiológicas las sales de compuestos químicos están en equilibrio con sus correspondientes formas no salinas, las sales comparten la utilidad biológica de la formas no salinas. Así, una amplia variedad de sales de los compuestos de Fórmula 1 son útiles para el control de enfermedades de las plantas causadas por agentes patógenos fúngicos de plantas (es decir, son adecuadas para la agricultura). Las sales de los compuestos de Fórmula 1 incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o valérico. Cuando un compuesto de Fórmula 1 contiene un resto ácido tal como un ácido carboxílico o fenol, las sales incluyen también las formadas con bases orgánicas o inorgánicas tales como piridina, trietilamina o amoníaco, o amidas, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o bario. En consecuencia, la presente invención comprende compuestos elegidos entre la Fórmula 1, N-óxidos y sales de los mismos adecuadas para agricultura.

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización 1. Un compuesto de Fórmula 1 en la que A es NR¹⁸.

45

Realización 1a. Un compuesto de la Realización 1, en el que R¹⁸ es H, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxicarbonilo C₂-C₅ o alquilsulfonilo C₁-C₄.

Realización 1b. Un compuesto de la Realización 1a, en el que R¹⁸ es H, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₃ o alcoxicarbonilo C₂-C₃.

Realización 1c. Un compuesto de la realización 1b, en el que R¹⁸ es H, -CHO, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₃ o alcoxcarbonilo C₂-C₃.

Realización 2. Un compuesto de Fórmula 1 en la que A es alquieno C₁-C₃ opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-3 elegidos independientemente entre R¹⁷.

5 Realización 2a. Un compuesto de la Realización 2 en la que A es alquieno C₁-C₂ opcionalmente sustituido con R¹⁷ y R¹⁷ es H, halógeno, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄ o alcoxcarbonilo C₂-C₅.

Realización 2b. Un compuesto de la Realización 2a en la que A es metileno opcionalmente sustituido con R¹⁷ y R¹⁷ es H, halógeno, ciano, -CHO, alquilo C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₃ o alcoxcarbonilo C₂-C₃.

10 Realización 2c. Un compuesto de la Realización 2b, en el que R¹⁷ es H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₃ o alcoxcarbonilo C₂-C₃.

Realización 3. Un compuesto de Fórmula 1 en la que Z es C = W².

Realización 3a. Un compuesto de la Realización 3, en el que W² es O.

Realización 3b. Un compuesto de la Realización 3, en el que W² es S.

15 Realización 4. Un compuesto de Fórmula 1 en la que Z es alquieno C₁-C₃ opcionalmente sustituido con sustituyentes 1-3 elegidos independientemente entre R¹⁹.

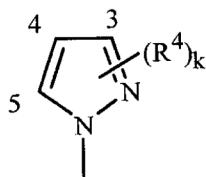
Realización 4a. Un compuesto de la Realización 4, en el que Z es alquieno C₁-C₂ opcionalmente sustituido con R¹⁹ y R¹⁹ es H, halógeno, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄ o alcoxcarbonilo C₂-C₅.

20 Realización 4b. Un compuesto de la Realización 4a en donde Z es metileno opcionalmente sustituido con R¹⁹ y R¹⁹ es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

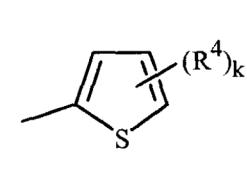
Realización 4c. Un compuesto de la realización 4b, en el que R¹⁹ es H, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

Realización 5. Un compuesto de Fórmula 1 en el que el anillo está saturado.

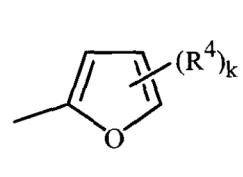
Realización 6. Un compuesto de Fórmula 1 en la que R1 es uno de U-1 a U-50;



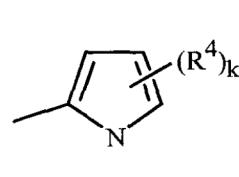
25 U-1



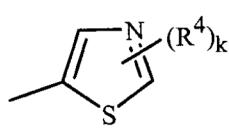
U-2



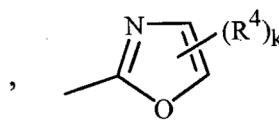
U-3



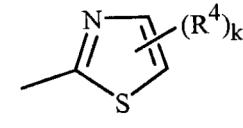
U-4



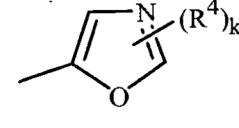
U-5



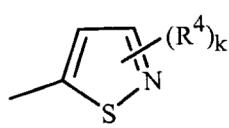
U-6



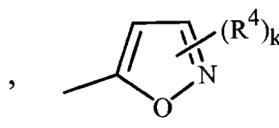
U-7



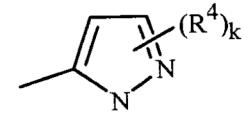
U-8



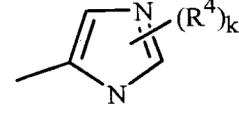
U-9



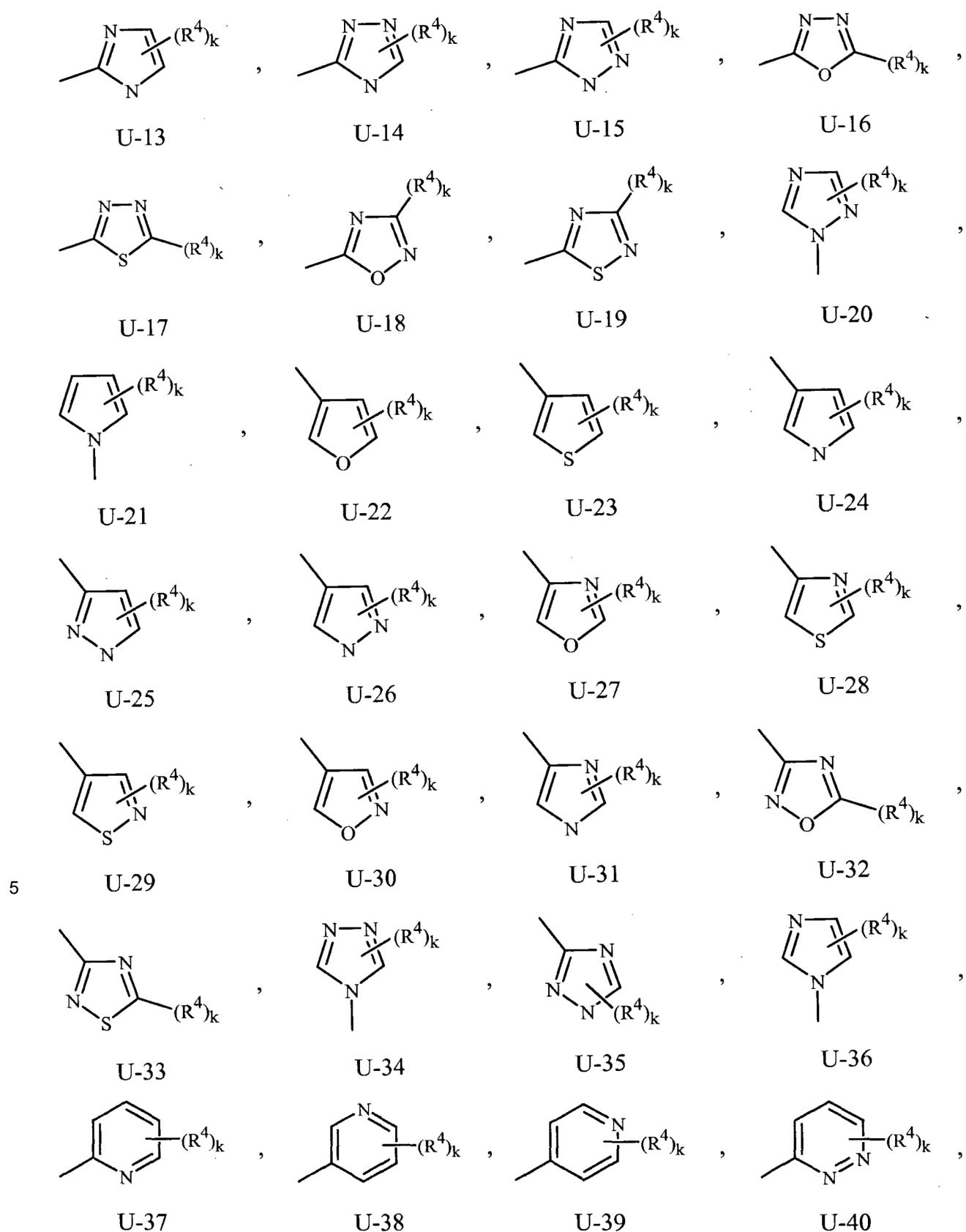
U-10

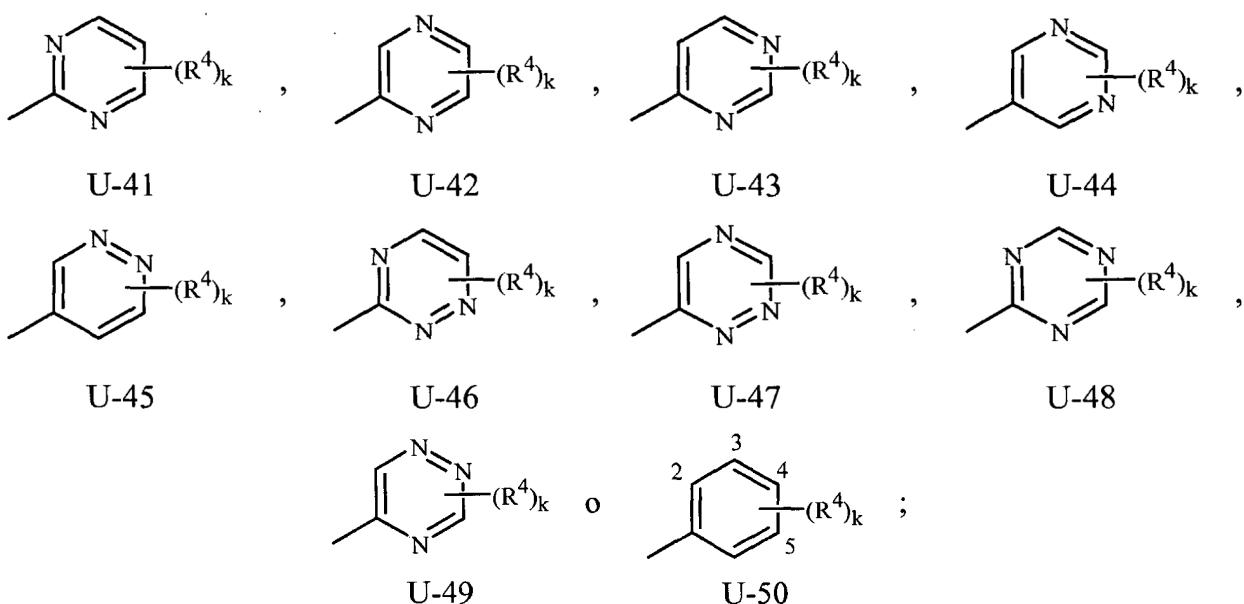


U-11



U-12





en donde k es 0, 1 ó 2;

- 5 con la condición de que cuando U es U-4, U-11 a U-15, U-24 a U-26, U-31 y U-35, y un radical R⁴ está unido a un átomo de nitrógeno del anillo, entonces dicho radical R⁴ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆ o alcoxialquilo C₂-C₄.

Realización 7. Un compuesto de la Realización 6, en el que R¹ se elige entre U-1 a U-5, U-8, U-11, U-13, U-15, U-20 a U-28, U-31, U-36 a U-39 y U-50.

- 10 Realización 8. Un compuesto de la Realización 7, en el que R¹ se elige entre U-1 a U-3, U-5, U-8, U-13, U-20, U-22, U-23, U-25 a U-28, U-36 a U-39 y U-50.

Realización 9. Un compuesto de la Realización 8, en el que R¹ se elige entre U-1 a U-3, U-13, U-20, U-22, U-23, U-36 a U-39 y U-50.

Realización 10. Un compuesto de la Realización 9, en el que R¹ es U-1 o U-50.

- 15 Realización 11. Un compuesto de la Realización 10, en donde R¹ es U-1.

Realización 12. Un compuesto de la Realización 10, en donde R¹ es U-50.

- Realización 13. Un compuesto de Fórmula 1 en la que R¹ es un fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido cada uno de ellos con 1 o 2 sustituyentes elegidos independientemente entre R⁴; y cada R⁴ es independientemente alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, haloalquinilo C₂-C₃, halociclopropilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alquilitio C₁-C₂, haloalquilitio C₁-C₂, alcoxialquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₃, alcoxcarbonilo C₂-C₃, alquilaminocarbonilo C₂-C₃ o dialquilaminocarbonilo C₃-C₄.

- 20 Realización 14. Un compuesto de la Realización 13 en la que cada R⁴ es independientemente alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, haloalquinilo C₂-C₃, halociclopropilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización 15. Un compuesto de la Realización 14 en la que cada R⁴ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización 16. Un compuesto de la Realización 15 en la que cada R⁴ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

- 30 Realización 17. Un compuesto de la Realización 16 en la que cada R⁴ es independientemente Cl, Br, I, metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi.

Realización 18. Un compuesto de la Realización 17 en el que al menos un R⁴ es Cl.

Realización 19. Un compuesto de la Realización 17 en el que al menos un R⁴ es Br.

Realización 20. Un compuesto de la Realización 17 en el que al menos un R⁴ es metilo.

Realización 21. Un compuesto de la Realización 17 en el que al menos un R^4 es etilo.

Realización 22. Un compuesto de la Realización 17 en el que al menos un R^4 es trifluorometilo.

Realización 23. Un compuesto de la Realización 17 en el que al menos un R⁴ es metoxi.

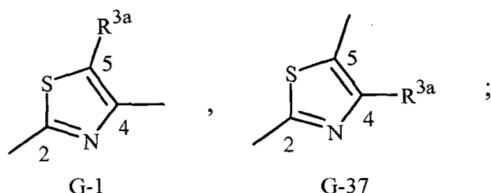
Realización 24. Un compuesto de la Realización 11 en la que cada R^4 está conectado independientemente a la posición 3 o 5 de U-1 (es decir, k es 1, y R^4 está conectado a la posición 3 ó 5 del U-1).

Realización 25. Un compuesto de la Realización 11 en la que cada R^4 está independientemente conectado a la posición 3 y 5 de U-1 (es decir, k es 2, y un R^4 elegido independientemente está conectado a las posiciones 3 y 5 de U-1).

Realización 26. Un compuesto de la Realización 12 en la que cada R^4 está conectado independientemente a la posición 2 o 3 de U-50 (es decir, k es 1, y R^4 está conectado a la posición 2 o 3 de U-50).

Realización 27. Un compuesto de la Realización 12 en la que cada R^4 está independientemente conectado a la posición 2 y 5 de U-50 (es decir, k es 2, y un R^4 elegido independientemente está conectado a cada una de las posiciones 2 y 5 de U-50).

Realización 28. Un compuesto de Fórmula 1 en la que G es uno de G-1 o G-37,



en donde cada R^3 es independientemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o halógeno; cada R^{3a} se elige independientemente entre H o R3; y el enlace que se proyecta hacia la izquierda está unido a X, y el enlace que se proyecta hacia la derecha se une a Z.

Realización 29. Un compuesto de Fórmula 1 en la que G es G-1. Son dignas de mención las Realizaciones de estos compuestos dentro de las Realizaciones 1 a 28, las Realizaciones 30 a 51, la Realización A1 y las Realizaciones A3 a A8.

Realización 30. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 28 a 29 en donde G está sustituido.

Realización 31. Un compuesto de Fórmula 1 en la que Q es Q-2.

Realización 32. Un compuesto de Fórmula 1 en la que Q es Q-8.

Realización 33. Un compuesto de la Fórmula 1 en el que R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.

Realización 34. Un compuesto de la Realización 33, en el que R¹⁵ es H o alquilo C₁-C₃.

Realización 35. Un compuesto de la Realización 34, en el que R¹⁵ es H.

Realización 36. Un compuesto de Fórmula 1 en la que Q^a es H o alquilo C₁-C₃.

30 Realización 37. Un compuesto de la Realización 36, en el que Q^a es H o metilo.

Realización 38. Un compuesto de la Realización 37 en el que Q^a es metilo.

Realización 39. Un compuesto de Fórmula 1 en la que cada R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitró, alcoxi C₁-C₄ o alquilcarboniloxi C₂-C₄.

35 Realización 40. Un compuesto de la Realización 39 en el que cada R^8 es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄ o alquilcarboniloxi C₂-C₄.

Realización 41. Un compuesto de la Realización 40 en el que cada R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, hidroxi, alcoxi C₁-C₃ o alquilcarboniloxi C₂-C₃.

40 Realización 42. Un compuesto de la Realización 41 en el que R^8 es H, metilo, metoxi o hidroxi.

Realización 43. Un compuesto de Fórmula 1 en la que m es 0 o 1.

Realización 44. Un compuesto de la Realización 43 en la que m es 0.

Realización 45. Un compuesto de Fórmula 1 en la que cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, haloalquinilo C₂-C₃, halociclopropilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, alquilcarboniloxi C₂-C₃, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, haloalquiltio C₁-C₂, alcoxialquilo C₂-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₃, aloxicarbonilo C₂-C₃, alquilaminocarbonilo C₂-C₃ o dialquilaminocarbonilo C₃-C₄.

Realización 46. Un compuesto de la Realización 45 en la que cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, halociclopropilo, halógeno, hidroxi, alquilcarboniloxi C₂-C₃, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización 47. Un compuesto de la Realización 46 en la que cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₃, hidroxi, alcoxi C₁-C₂ o halógeno.

Realización 48. Un compuesto de la Realización 47 en la que cada R⁹ es independientemente metilo, F, Cl, Br, hidroxi o metoxi.

15 Realización 49. Un compuesto de Fórmula 1 en la que j es 0 o 1.

Realización 50. Un compuesto de la Realización 49 en la que j es 0.

Realización 51. Un compuesto de Fórmula 1 en la que Q tiene la orientación representada en la reivindicación 1, y en donde R¹⁵ tiene una orientación debajo del plano definido por los 3 átomos no hidrógeno unidos al átomo de carbono identificado con el asterisco (*).

20 Las Realizaciones de esta invención, incluyendo las Realizaciones 1 a 51 anteriores, así como cualquier otra Realización descrita en el presente texto, se pueden combinar de cualquier manera, y las descripciones de variables en las Realizaciones no se refieren sólo a la compuestos de Fórmula 1, sino también a los compuestos de partida y compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de Fórmula 1. Además, las Realizaciones de esta invención, incluyendo las Realizaciones 1 a 51 anteriores, así como cualquier otra Realización descrita en el presente texto, y cualquier combinación de las mismas, pertenecen a las composiciones y métodos de la presente invención.

25 Las combinaciones de las Realizaciones 1 a 51 se ilustran mediante:

Realización A1. Un compuesto de Fórmula 1 en la que A es NR¹⁸ o metileno opcionalmente sustituido con R¹⁷; R¹⁷ es H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₃ o aloxicarbonilo C₂-C₃; R¹⁸ es H, -CHO, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₃ o aloxicarbonilo C₂-C₃; Z es C = W² o metileno opcionalmente sustituido con R¹⁹; R¹⁹ es H, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

Realización A2. Un compuesto de la Realización A1 en donde G es G-1.

Realización A3. Un compuesto de la Realización A2, en donde G no está sustituido.

Realización A4. Un compuesto de la Realización A3 en donde Q^a es H o alquilo C₁-C₃.

35 Realización A5. Un compuesto de la Realización A4 en donde j es 0, m es 0 o 1, y R⁸ es H, metilo, metoxi o hidroxi.

Realización A6. Un compuesto de la Realización A5 en donde R¹ es U-1 o U-50.

Realización A7. Un compuesto de la Realización A6 en donde cada R⁴ es independientemente Cl, Br, metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi.

40 Realización A8. Un compuesto de la Realización A7 en donde Q^a es metilo, R¹⁵ es H, y el átomo de carbono identificado con el asterisco (*) es un estereocentro que tiene una configuración descrita como R, con la condición de que cuando m es 1, R⁸ es hidroxi o metoxi y el grupo R⁸ está unido al carbono adyacente al átomo de carbono identificado con un asterisco (*), entonces el átomo de carbono identificado con el asterisco (*) es un estereocentro que tiene una configuración descrita como S.

Las Realizaciones específicas incluyen compuestos de Fórmula 1 elegidos entre el grupo que consiste en:

45 1-[4-[4-[[metil [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] etanona (Compuesto 1),

2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-[4-[[[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-1-piperidinil] etanona (Compuesto 2),

N-[2-[1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolil]metil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil] acetamida (Compuesto 3),

N-[2-[1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolil]metil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil] formamida (Compuesto 4),

5 N-metil-2-[1-[3-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-oxopropil]-4-piperidinil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]-4-tiazolcarboxamida (Compuesto 5), y

4-[4-[[metil(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]- α -[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]- β -oxo-1-piperidinapropanoato de etilo (Compuesto 6).

10 Son dignos de mención los compuestos de Fórmula 1, en la que Q es Q-2. Son dignas de mención especial las Realizaciones de estos compuestos dentro de las Realizaciones 1 a 27, la Realización 29, las Realizaciones 33 a 38, la Realización 51, la Realización A1, la Realización A3, la Realización A5 y Realizaciones de A6 a A7.

Son dignos de mención compuestos de Fórmula 1, en la que Q es Q-8. De mención especial son las Realizaciones de estos compuestos dentro de las Realizaciones 1 a 27, Realización 29, las Realizaciones 33 a 38, Realización 51, Realización A1, Realización A3, Realización A5 y Realizaciones de A6 a A7.

15 Son dignos de mención compuestos de Fórmula 1 en la que Z es metileno. De mención especial son las Realizaciones de estos compuestos dentro de las Realizaciones 1 a 2 y Realizaciones 4 a 51.

Son dignos de mención compuestos de Fórmula 1 en la que Z es C=O. Son dignos de una mención particular las Realizaciones de estos compuestos dentro de las Realizaciones 1 a 2 y de las Realizaciones 5 a 51.

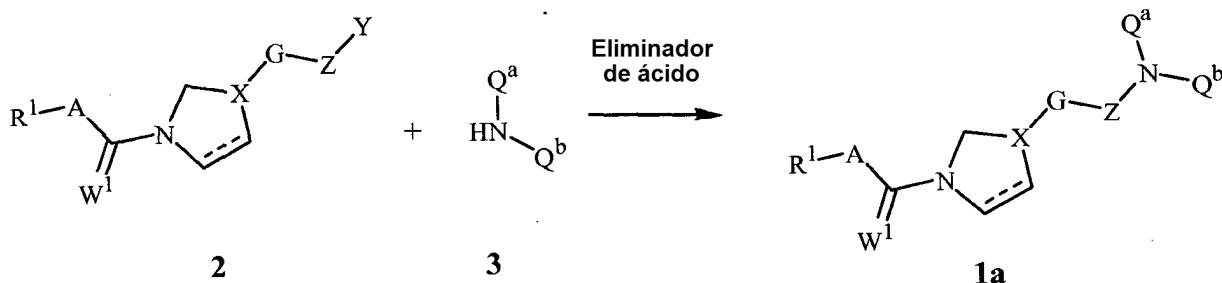
20 Esta invención proporciona una composición fungicida que comprende un compuesto de Fórmula 1 (incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos y sales de los mismos), y al menos otro fungicida. Son dignas de mención como realización de tales composiciones las composiciones que comprenden un compuesto correspondiente a cualquiera de las Realizaciones de compuesto que se describen anteriormente.

25 Esta invención proporciona una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula 1 (incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y sales de los mismos), y al menos un componente adicional elegido entre el grupo que consiste en agentes tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Son dignas de mención como realización de tales composiciones las composiciones que comprenden un compuesto correspondiente a cualquiera de las realizaciones de compuesto que se describen anteriormente.

30 Esta invención proporciona un método para controlar enfermedades de las plantas causadas por agentes patógenos fúngicos de plantas, que comprende aplicar a la planta o parte de la misma, o a la semilla de la planta o a la planta de semillero, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula 1 (incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y sus sales). Son dignos de mención como realización de tales métodos los métodos que comprenden aplicar una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto correspondiente a cualquiera de las Realizaciones de compuestos que se describen anteriormente. Es digna de mención particular la realización donde los compuestos se aplican como composiciones de esta invención.

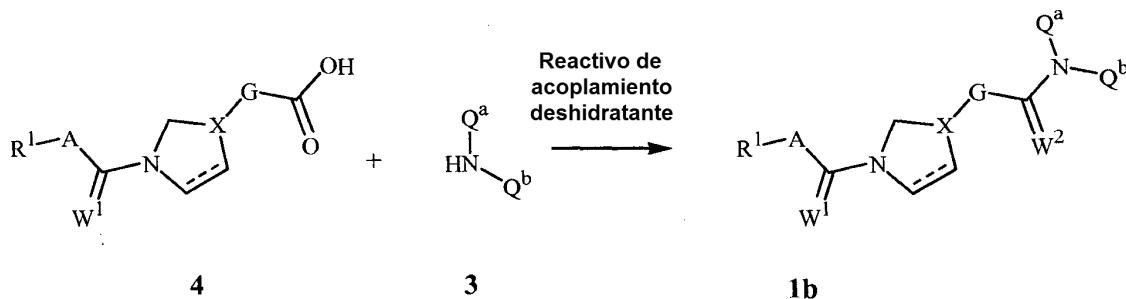
35 Los compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse mediante uno o más de los siguientes métodos y variaciones como se describe en los Esquemas 1 a 17. Las definiciones de R¹, R¹⁸, A, W¹, W², X, G, Q^a y Z en los compuestos de Fórmulas 1 a 24 a continuación son como se definen anteriormente en el Sumario de la Invención a menos que se indique lo contrario. NQ^aQ^b corresponde a Q-2 o Q-8 en el Sumario de la Invención. Los compuestos de Fórmulas 1a a 1g son varios subconjuntos de los compuestos de Fórmula 1.

40 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 1a pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de Fórmula 2, en la que Y es un grupo lábil adecuado tal como Cl, Br, I o OMs (mesilato, -O₃S CH₃), con una amina de Fórmula 3 en presencia de un eliminador de ácido. Los eliminadores de ácidos típicos incluyen bases de amina tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina. Otros eliminadores incluyen hidróxidos tales como hidróxido de sodio y de potasio y carbonatos tales como carbonato sódico y carbonato potásico. En ciertos casos es útil usar eliminadores de ácido soportado en un polímero tal como N, N-diisopropiletilamina unida a polímero y 4-(dimetilamino)piridina unida a polímero. Las aminas de Fórmula 3 en la que Q^a es un grupo alquilo puede prepararse calentando primeramente una amina primaria Q^a-NH₂ con un formiato de alquilo seguido de reducción con hidruro de aluminio y litio o por reducción con borohidruro de sodio de N-alquil iminas preparadas por el tratamiento de Q^a (= O) con una alquilamina.

Esquema 1

en donde Y es Cl, Br, I o OMs.

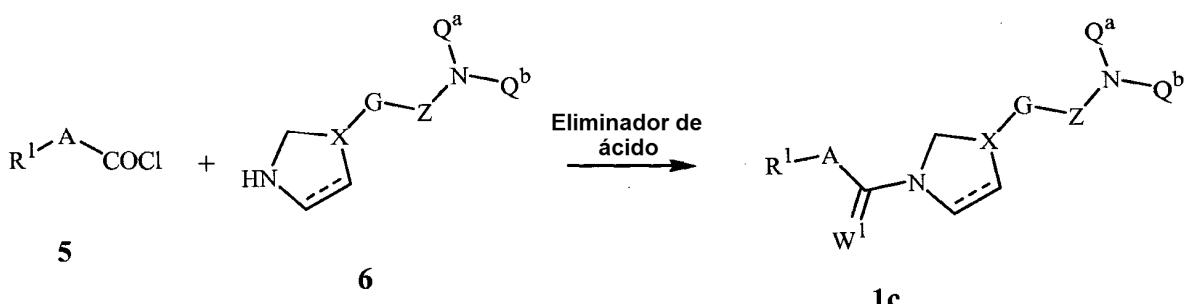
Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de Fórmula 1b en la que W^2 es O se representa en el Esquema 2 e implica acoplar un ácido de Fórmula 4 con una amina de Fórmula 3 en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU). Los reactivos soportados sobre polímeros son de nuevo más útiles en este caso, como la ciclohexilcarbodiimida unida a un polímero. Estas reacciones se realizan normalmente a una temperatura de 0 a 40°C en un disolvente tal como diclorometano o acetona, en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. En una etapa posterior, las amidas de Fórmula 1b en la que W^2 es O se pueden convertir en tioamidas de Fórmula 1b en la que W^2 es S usando una variedad de reactivos de tiación estándar, tales como pentasulfuro de fósforo o 2,4-bis (4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson). Un experto en la técnica reconocerá que cuando W^1 es O, la conversión de W^2 de O en S puede estar acompañada por la conversión de W^1 de O en S. Las aminas de Fórmula 3 son conocidas o pueden prepararse por métodos conocidos por un experto en la técnica.

Esquema 2

15

en donde W^2 es O.

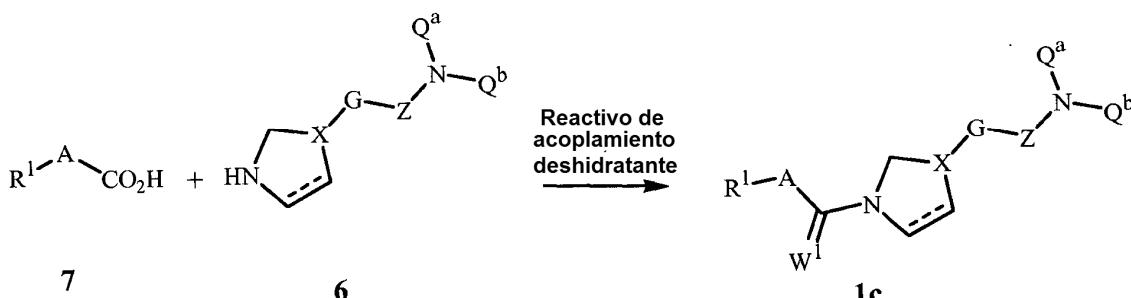
Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de Fórmula 1c en la que W^2 es O pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de Fórmula 5 con una amina de Fórmula 6 en presencia de un eliminador de ácido, tal como se describe para el Esquema 1 anterior. Las sales de ácido de las aminas de Fórmula 6 se pueden utilizar también en esta reacción, siempre que esté presente al menos 2 equivalentes del eliminador de ácido, como es sabido por un experto en la técnica. Los ácidos típicos usados para formar sales con aminas incluyen ácido clorhídrico, ácido oxálico y ácido trifluoroacético.

Esquema 3

en donde W^1 es O.

Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de Fórmula 1c en la que W¹ es O se pueden preparar también acoplando un compuesto de Fórmula 7 en la que A es distinto de NR¹⁸, con una amina de Fórmula 6 (o su sal de ácido) en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante, de forma análoga al procedimiento descrito en el Esquema 2 anterior. Los ácidos de Fórmula 7 son conocidos o pueden prepararse por métodos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, R¹CH₂COOH, donde R¹ es un anillo heteroaromático unido por medio de nitrógeno se puede preparar, haciendo reaccionar el correspondiente compuesto R¹H con un ácido haloacético o éster en presencia de una base; véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. 4.084.955. El R¹CH₂COOH, donde R¹ es un fenilo o un anillo heteroaromático unido por medio de carbono, puede prepararse a partir de los correspondientes compuestos R¹CH₂- halógeno por desplazamiento del halógeno con cianuro seguido de hidrólisis; véanse, por ejemplo, K. Adachi, Yuki Gosei Kagaku Kvokaishi 1969, 27, 875-876; a partir de R¹C (=O) CH₃ por la reacción de Willgerodt-Kindler; véase, por ejemplo, H. R. Darabi, et al, Tetrahedron Letters 1999, 40, 7549 a 7.552 y M.M. Alam y S.R. Adapa, Synthetic Communications 2003, 33, 59-63 y las referencias citadas en el mismo; o a partir de R¹Br o R¹I por acoplamiento catalizado por paladio con acetato de t-butilo o malonato de dietilo seguido por hidrólisis del éster; véase, por ejemplo, W. A. Moradi y S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7.996-8.002 y J. F. Hartwig et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 12557 a 12565.

Esquema 4

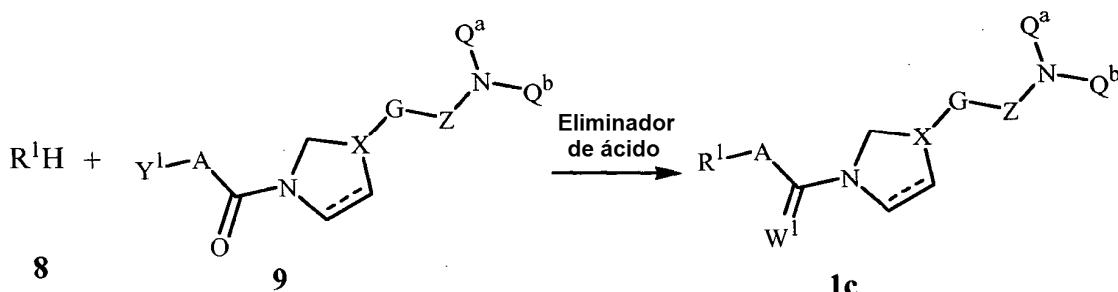


en donde A es distinto de NR¹⁸, y W¹ es O.

Los métodos de síntesis de los Esquemas 1, 2, 3 y 4 son ilustrativos de una amplia variedad de métodos de formación de amidas generalmente útiles conocidos en la técnica, que se pueden usar para preparar compuestos de Fórmula 1. Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de Fórmula 1, en la que Q^a es distinto de H o OH, se puede preparar a partir de compuestos de Fórmula 1 donde Q^a es H por métodos estándar de alquilación o acilación. Un experto en la técnica reconocerá también que los cloruros de ácido de la Fórmula 2, en la que Z-Y es C(O)Cl y la Fórmula 5 en la que A es distinto de NR¹⁸ se pueden preparar a partir de ácidos de Fórmula 4 y de Fórmula 7, respectivamente, por muchos métodos bien conocidos. Los cloruros de carbamoilo de Fórmula 5 en la que A es NR¹⁸ pueden ser preparados a partir de las aminas correspondientes R¹NHR¹ por reacción con fosgeno.

Ciertos compuestos de Fórmula 1c en la que W¹ es O y R¹ es un anillo heteroaromático nitrogenado de 5 miembros unido a través del átomo de nitrógeno se pueden preparar por reacción del heterociclo de origen de Fórmula 8 y un compuesto haloalquilcarbonilo de Fórmula 9 en la que A es distinto de NR¹⁸ como se muestra en el Esquema 5. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida o acetonitrilo, de 0 a 80°C. El compuesto haloalquilcarbonilo de Fórmula 9 se puede preparar por la reacción de una amina de Fórmula 6 con un haluro de haloalquilcarbonilo o un ácido haloalquilcarboxílico o su anhídrido, de forma análoga a las reacciones de formación de amidas descritas en los Esquemas 3 y 4, respectivamente.

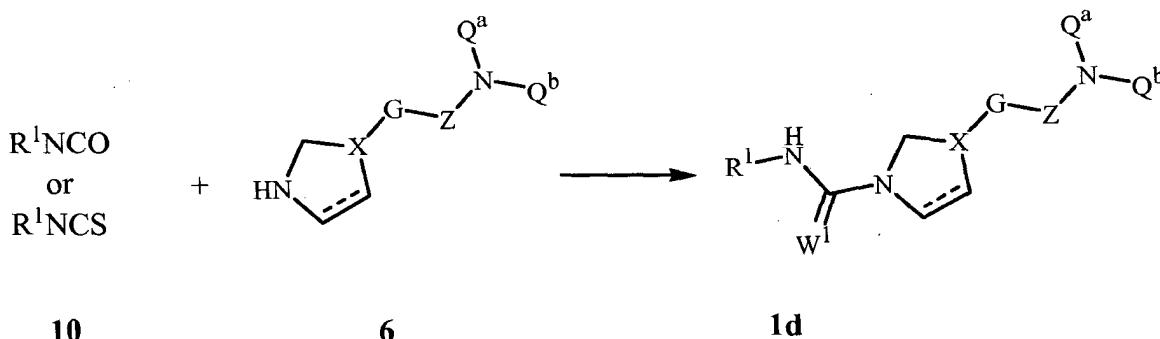
Esquema 5



en donde Y¹ es Cl, Br o I, A es distinto de NR¹⁸, y W¹ es O.

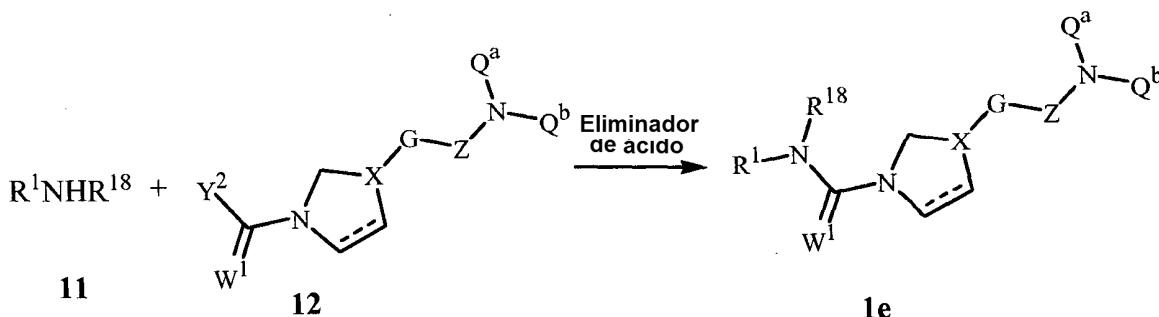
Los compuestos de Fórmula 1d (Fórmula 1 en la que A es NH) en la que R¹ es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros enlazado mediante un átomo de carbono y W¹ es O o S, se pueden preparar por reacción de una amina de Fórmula 6 con un isocianato o un isotiocianato de Fórmula 10, respectivamente, como se representa en el Esquema 6. Esta reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente en un disolvente aprótico tal como 5 díclorometano o acetonitrilo.

Esquema 6

**10****6****1d**en donde W¹ es O.

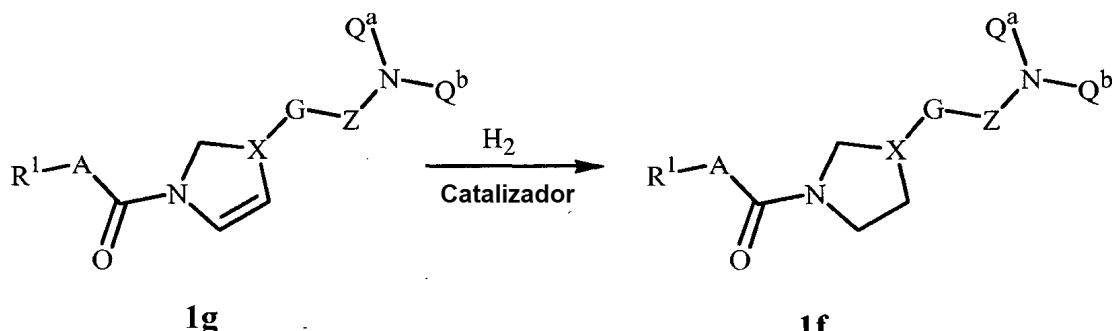
10 Los compuestos de Fórmula 1e en la que W¹ es O se pueden preparar por reacción de una amina de Fórmula 11 con un cloruro de carbamoilo o tiocarbamoilo o imidazol de Fórmula 12 como se muestra en el Esquema 7. Cuando Y² es cloro, la reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un eliminador de ácido. Los eliminadores de 15 ácidos típicos incluyen bases de amina tales como trietilamina, N, N-diisopropiletilamina y piridina. Otros eliminadores incluyen hidróxidos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio. Los cloruros de carbamoilo o tiocarbamoilo de Fórmula 12 (en la que Y² es Cl) y W¹ es O se pueden preparar a partir de aminas de Fórmula 6 por tratamiento con fosgeno o tiofosgeno, respectivamente, o sus equivalentes, mientras que carbamoilo o tiocarbamoilo imidazoles de Fórmula 12 (en la que Y² es imidazol-1-ilo) pueden prepararse a partir de aminas de Fórmula 6 por tratamiento con 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol, respectivamente, de acuerdo con los métodos generales conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 7

20 en donde W¹ es O, y Y² es Cl o imidazol-1-ilo.

Ciertos compuestos de fórmula 1f (Fórmula 1 en la que el anillo que contiene X está saturado) se pueden preparar a 25 partir de compuestos de Fórmula 1g (Fórmula 1 en la que el anillo que contiene X es insaturado) por hidrogenación catalítica como se muestra en el Esquema 8. Las condiciones típicas implican exponer un compuesto de Fórmula 1g a un gas hidrógeno a una presión de 70 a 700 kPa, preferiblemente de 270 a 350 kPa, en presencia de un catalizador de metal tal como paladio soportado sobre un vehículo inerte tal como carbón activado, en una relación en peso de 5 a 20% de metal a soporte, suspendido en un disolvente tal como etanol a temperatura ambiente. Este tipo de reducción es muy bien conocido; véase, por ejemplo, Catalytic Hydrogenation, L. Cerveny, Ed., Elsevier Science, Amsterdam, 1986. Un experto en la técnica reconocerá que otras ciertas funcionalidades que pueden estar 30 presentes en compuestos de Fórmula 1g pueden también reducirse bajo condiciones de hidrogenación catalítica, requiriéndose así una elección adecuada del catalizador y de las condiciones.

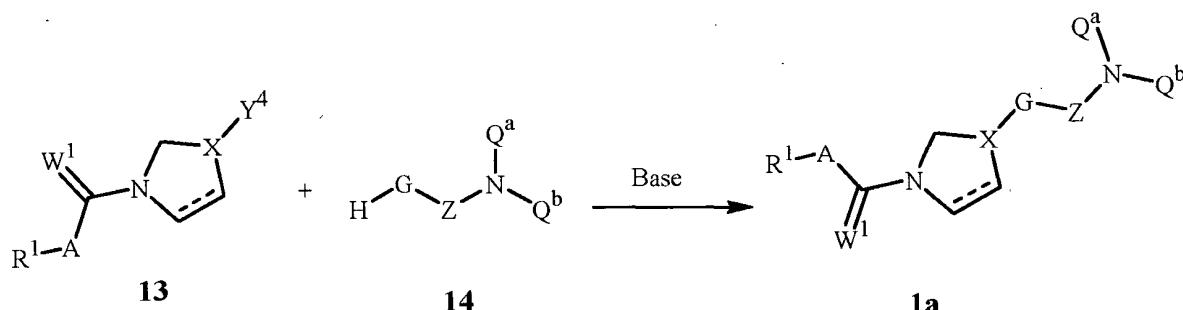
Esquema 8



en donde X es X^1 .

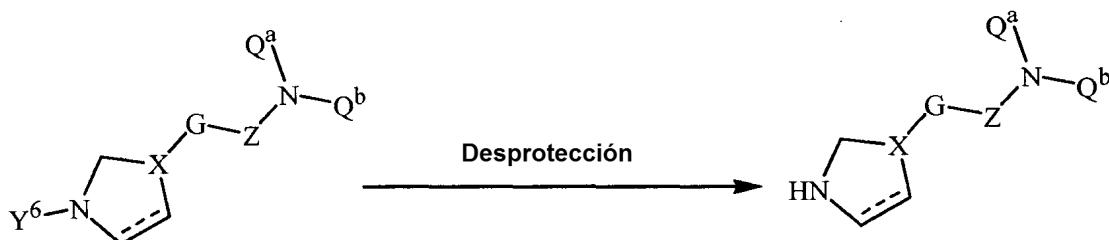
5 Ciertos compuestos de Fórmula 1a en la que X es X^1 , y G está unida al anillo que contiene X a través de un átomo de nitrógeno, pueden prepararse por desplazamiento de un grupo lábil apropiado Y^4 en el anillo que contiene el grupo X de Fórmula 13 con un heterociclo nitrogenado de Fórmula 14 en presencia de una base como se representa en el Esquema 9. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio o carbonato de potasio, y la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura de 0 a 80°C. Los grupos lábiles adecuados en los compuestos de Fórmula 13 incluyen bromuro, yodo, mesilato ($OS(O_2)CH_3$), triflato ($OS(O_2)CF_3$) y similares, y los compuestos de Fórmula 13 pueden prepararse a partir de los correspondiente compuestos en los que Y^4 es OH, usando métodos generales conocidos en la técnica.

Esquema 9



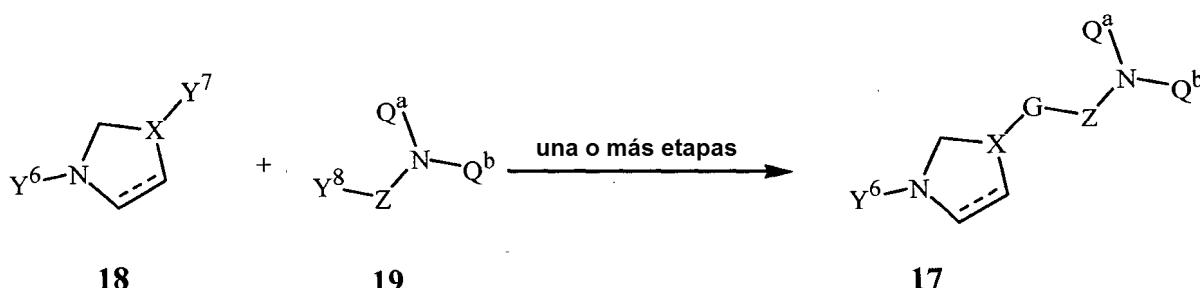
en donde W^1 es O; X es X^1 ; e Y^4 es un grupo lábil tal como Br, I, OS(O)₂Me o OS(O)₂CF₃.

Los compuestos amina de Fórmula 6 pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de amina protegida de Fórmula 17 en la que Y^6 es un grupo protector de amina como se muestra en el Esquema 11. Se dispone de una amplia variedad de grupos protectores de amina (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed.; Wiley: New York, 1991), y el uso y la elección de los grupos protectores adecuados resultarán evidentes para un profesional experto en síntesis química. El grupo protector puede eliminarse y la amina puede aislarse en forma de su sal de ácido o de amina libre por métodos generales conocidos en la técnica. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas protegidas de Fórmula 17 pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los Esquemas 6 o 7 anteriores en donde el grupo $R^1NHC(=W^1)$ o $R^1NR^{18}C(=W^1)$ se reemplaza por Y^6 .

Esquema 11

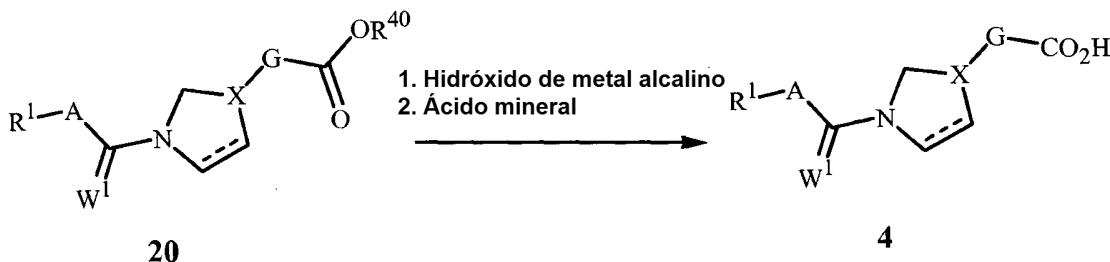
en donde Y^6 es un grupo protector de amina.

- Los compuestos de Fórmula 17 se pueden preparar también por reacción de un compuesto de Fórmula 18 funcionalizado adecuadamente con un compuesto de Fórmula 19 funcionalizado adecuadamente como se muestra en el Esquema 12. Los grupos funcionales Y^7 y Y^8 y se eligen, pero sin limitarse a ellos, entre restos tales como aldehídos, cetonas, ésteres, ácidos, amidas, tioamidas, nitrilos, aminas, alcoholes, tioles, hidrazinas, oximas, amidinas, oximas de amida, olefinas, acetilenos, haluros, haluros de alquilo, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, ácidos borónicos, boronatos, y similares, lo que, bajo las condiciones de reacción apropiadas, permitirá la construcción de los diversos anillos heterocíclicos G. Como ejemplo, la reacción de un compuesto de Fórmula 18 en la que Y^7 es un grupo tioamida con un compuesto de Fórmula 19 en la que Y^8 es un grupo bromoacetilo dará un compuesto de Fórmula 17 en la que G es un anillo de tiazol. La bibliografía describe muchos métodos de síntesis generales para formar anillos heteroaromáticos de 5 miembros y anillos heterocíclicos de 5 miembros parcialmente saturados; véanse, por ejemplo, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 4-6, A. R. Katritzky y C. W. Rees, editores, Pergamon Press, Nueva York, 1984; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, II, Vol. 2-4, A. R. Katritzky, C. W. Rees, y E. F. Scriven, editores, Pergamon Press, Nueva York, 1996; y la serie The Chemistry of Heterocyclic Compounds, E. C. Taylor, editor, Wiley, Nueva York. Se ha descrito el uso de productos intermedios de Fórmula 18 en la que X es X_1 e Y_7 es Br, I, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato para preparar reactivos organometálicos de zinc para su uso en reacciones de acoplamiento cruzado con anillos aromáticos; véanse, por ejemplo, S. Bellotte, Synlett 1998, 379-380, y M. Nakamura et al., Synlett 2005, 1794-1798. Un experto en la técnica conoce cómo elegir los grupos funcionales adecuados para construir o añadir los anillos heterocíclicos deseados tales como G. Los compuestos de Fórmula 18 y 19 son conocidos o pueden prepararse por una amplia variedad de métodos generales conocidos en la técnica.

Esquema 12

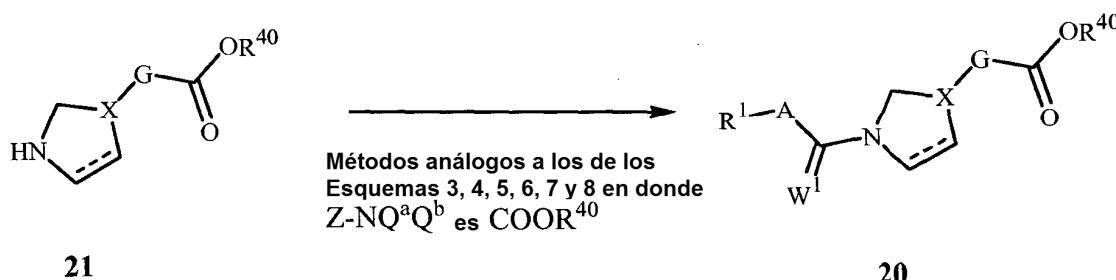
- en donde Y^6 es un grupo protector de amina, y Y^7 y Y^8 son grupos funcionales adecuados para la construcción del heterociclo G deseado.

- Los compuestos de ácido de Fórmula 4 se pueden preparar por saponificación de los correspondientes compuestos éster de Fórmula 20 utilizando un hidróxido de metal alcalino tal como LiOH, NaOH o KOH normalmente en presencia de agua junto con un codisolvente tal como tetrahidrofurano y/o metanol para ayudar a la solubilidad del éster como se ilustra en el Esquema 13. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de 0 a 60°C, y la sal de carboxilato resultante se convierte en el ácido libre por adición de un ligero exceso de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Esquema 13

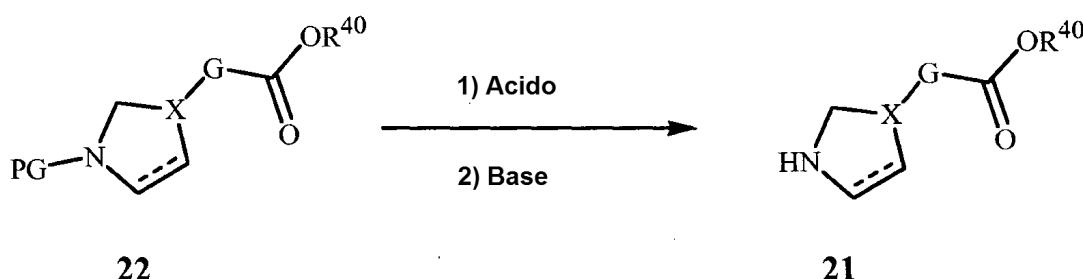
en donde R^{40} es, por ejemplo, alquilo C₁-C₄.

Como se resume en el Esquema 14, los compuestos éster de Fórmula 20 se pueden preparar a partir de los compuestos de amina de Fórmula 21 por métodos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de compuestos de Fórmula 1. Un experto en la técnica reconocerá que pueden usarse métodos análogos a los de los Esquemas 3, 4, 5, 6, 7 y 8 en los que el grupo $COOR^{40}$ donde R^{40} , por ejemplo, es alquilo C₁-C₄ sustituye al grupo $Z-NQ^aQ^b$ para proporcionar los compuestos intermedios de Fórmula 20 útiles para la preparación de compuestos de Fórmula 1.

Esquema 14

10 en donde R^{40} es, por ejemplo, alquilo C₁-C₄.

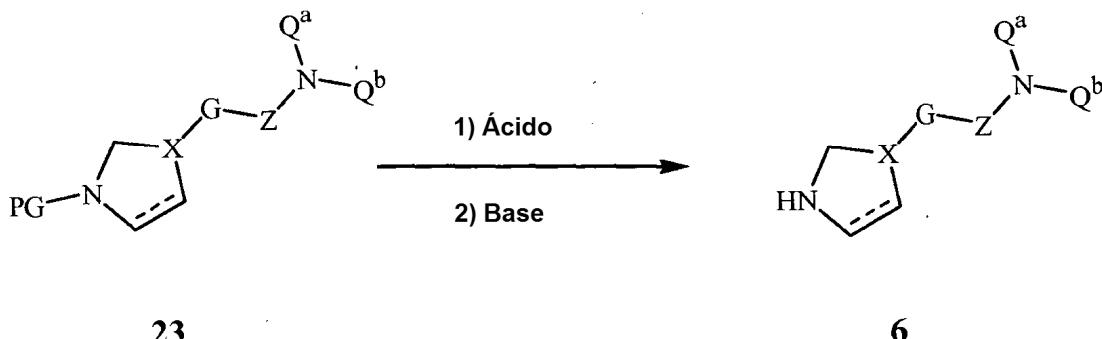
Los compuestos amina de Fórmula 21 se pueden preparar a partir de los compuestos de amina protegida de Fórmula 22 en la que PG es un grupo protector de amina ácido-lábil tal como t-butoxicarbonilo (t-Boc) o un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) como se muestra en el Esquema 15. El grupo protector se elimina por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o HCl gaseoso en presencia de un disolvente tal como diclorometano o dioxano. 15 La amina puede ser aislada en forma de su sal de ácido o convertida en una etapa posterior en la amina libre por tratamiento con una base, como es conocido por los expertos en la técnica.

Esquema 15

en donde PG es un grupo protector ácido- lábil, y R^{40} es, por ejemplo, alquilo C₁-C₄.

Las aminas de Fórmula 6 pueden prepararse a partir de las aminas protegidas de Fórmula 23 en la que PG es un grupo protector de amina ácido-lábil tal como un t-butoxicarbonilo (t-Boc) o un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) como se representa en el Esquema 16 por métodos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de compuestos de Fórmula 21 como se indica en Esquema 15.

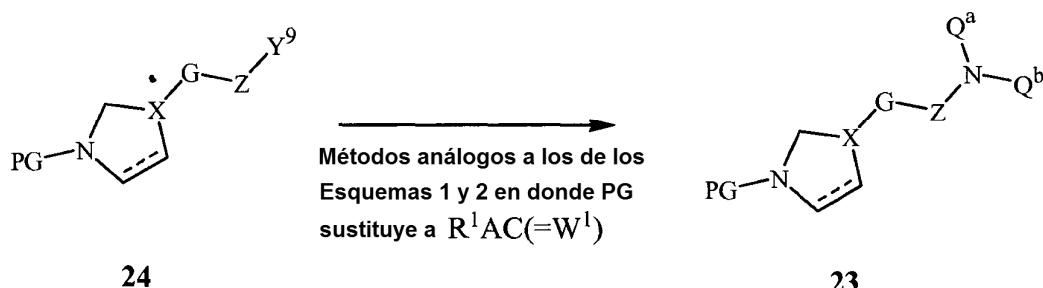
Esquema 16



en donde PG es un grupo protector ácido-lábil.

Las aminas protegidas de Fórmula 23 se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula 24 por métodos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de compuestos de Fórmula 1 como se resume en el Esquema 17. Un experto en la técnica reconocerá que en los Esquemas 1, 2, 8 y 9, el grupo R^1AC ($= W^1$) se puede sustituir de forma análoga por PG, donde PG es un grupo protector de amina ácido- lábil estándar tal como t-butoxicarbonilo (t-Boc) o un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) para dar productos intermedios útiles de Fórmula 23 para la preparación de compuestos de Fórmula 1. Ciertos compuestos de Fórmula 24 en la que Y^9 es OH y Z es C = O, pueden obtenerse a partir de compuestos de Fórmula 22 por saponificación, de forma análoga a métodos descritos para el Esquema 13. Otros determinados compuestos de Fórmula 24 en la que Y^9 es OH y Z es CH₂ pueden ser también obtenidos a partir de compuestos de Fórmula 22 por reducción con LiBH₄ o NaBH₄ como es conocido por un experto en la técnica. Los compuestos de Fórmula 24 en la que Y^9 es OH y Z es CH₂ se pueden transformar además en compuestos de Fórmula 24, en la que Y^9 es Cl, Br, I, O (SO₂) Me y Z es CH₂ por métodos generales conocidos en la técnica.

Esquema 17



donde Y⁹ es Cl, Br, I, O(SO₂)Me o OH; PG es un grupo protector lábil en medio ácido.

Los compuestos de las Fórmulas 22 y 24 se pueden preparar por métodos conocidos en el campo de la síntesis química, incluyendo métodos análogos a los descritos en relación con los Esquemas 1-17. Además, un experto en la técnica reconocerá que muchos compuestos de Fórmula 1 se pueden preparar directamente por métodos análogos a los descritos en Esquema 12 anterior, donde el grupo Y^6 es reemplazado por R^1AC ($= W_1$). Así pues, los compuestos que corresponden a la Fórmula 18 en la que Y^6 es reemplazado por R^1AC ($= W_1$) son productos intermedios útiles para la preparación de compuestos de Fórmula 1.

Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción que se describen anteriormente para preparar compuestos de Fórmula 1 pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los productos intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupo funcional en la síntesis contribuirán a la obtención de los productos deseados. El uso y la elección de los grupos protectores resultará evidente para un experto en síntesis química (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed.; Wiley: New York, 1991). Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado como se representa en cualquier esquema individual, puede ser necesario realizar etapas de síntesis rutinarias adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de compuestos de Fórmula 1. Un experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario llevar a cabo una combinación de las etapas ilustradas en los esquemas anteriores en un orden distinto al implicado por la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de Fórmula 1.

Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de Fórmula 1 y los productos intermedios descritos en este documento pueden ser sometidos a diversas reacciones electrofílicas, nucleofílicas, de radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

Sin entrar en más detalles, se cree que un experto en la técnica usando la descripción precedente puede utilizar la presente invención en su extensión más completa. Los siguientes Ejemplos, por tanto, se han de considerar como meramente ilustrativos, y no limitantes de la descripción en modo alguno. Las etapas en los Ejemplos que siguen ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida para cada etapa puede no haber sido necesariamente preparados por un experimento preparativo en particular, cuyo procedimiento se describe en otros Ejemplos o Etapas. Los porcentajes son en peso excepto para las mezclas de disolventes cromatográficos o donde se indique otra cosa. Las partes y porcentajes para mezclas de disolventes cromatográficos son en volumen a menos que se indique otra cosa. Los espectros de ^1H RMN se exponen en ppm campo abajo a partir de tetrametilsilano; "s" significa singlete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "m" significa multiplete, "q" significa cuatriplete, "br s" significa singlete ancho, "br m" significa multiplete ancho.

Ejemplo 1

Preparación de 1-[4-[4-[[metil[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] etanona (Compuesto 1)

Etapa A: Preparación de 4-[4-(etoxicarbonil)-2-tiazolil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

A una suspensión de 1,1-dimetiletil-4-(aminotioxometil)-1-tetrahidropiridina-carboxilato de metilo (30 g, 123 mmoles) en etanol (180 mL) enfriada a 0°C en un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de bromopiruvato de etilo (15,7 mL, 125 mmoles) en etanol (180 mL). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió trietilamina (30 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida para dar 31 g de un aceite de color marrón, que solidificó al dejarlo reposar. Una porción de este producto bruto (8,1 g) se calentó con éter (200 mL), y el éter se decantó a continuación. Esto se repitió por segunda vez, y las soluciones de éter combinadas se evaporaron a presión reducida para dar 7,6 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,40 (t, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,7 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 4,2 (m, 2H); 4,42 (q, 2H); 8,08 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-[4-(hidroximetil)-2-tiazolil]-1-piperidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo).

Una mezcla de 4-[4-(etoxicarbonil)-2-tiazolil]-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (3,4 g, 10 mmoles), borohidruro de litio (0,33 g, 15 mmoles) y metanol (607 mL, 15 mmoles) en dietil éter (40 mL) se calentó a refluo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con agua (5 mL) y se extrajo con dietil éter y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 50-100% acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 1,72 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H); 1,66-1,78 (m, 2H); 2,4 – 2,12 (m, 2H); 2,45-2,53 (m, 1H); 2,80-2,94 (m, 2H); 3,10-3,20 (m, 1H); 4,12 – 4,30 (m, 2H); 4,75 (d, 2H); 7,073 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 4-(2-tiazolilo 4-clorometil)-1-piperidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo).

Una solución de 4-(4-hidroximetil-2-tiazolil)-1-piperidina-carboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa B) (0,83 g, 2,8 mmoles) y trietilamina (836 mL, 6,0 mmoles) en diclorometano (3 mL) se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (235 mL, 3,0 mmoles) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y salmuera, y se secó (MgSO_4). Las capas orgánicas se concentraron bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 25-50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 0,20 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H); 1,65-1,77 (m, 2H); 2,5-2,12 (m, 2H); 3,12-3,20 (m, 1H); 4,17-4,24 (m, 2H); 4,65 (s, 2H); 7,20 (s, 1H).

Etapa D: Preparación de 4-[4-[[metil[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Una mezcla de 4-(4-clorometil-2-tiazolil)-1-piperidina-carboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa C) (0,15 g, 0,47 mmoles), (1R)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina (0,076 g, 0,47 mmoles) y carbonato de potasio (0,072 g, 0,52 mmoles) en acetonitrilo seco (5 mL) se calentó a refluo durante dos días. Entonces la mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, se diluyó con diclorometano, y se lavó con

solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y agua. Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida para dar 0,19 g del compuesto del título como una espuma de color tostado.

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,47 (s, 9H); 1,58-1,78 (m, 4H); 1,98-2,12 (m, 4H); 2,31 (s, 3H); 2,70-2,90 (m, 4H); 3,10 a 3,20 (m, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,92-4,00 (m, 1H); 4,13 a 4,24 (s, 2H); 7,03-7,21 (m, 4H); 7,90 (d, 1H).

5 Etapa E: Preparación de ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-acético.

Una mezcla de 3-metil-5-trifluorometilpirazol (10,0 g, 66,7 mmoles), bromoacetato de etilo (11,1 mL, 100 mmoles) y carbonato de potasio (18,4 g, 133 mmoles) en N, N-dimetilformamida (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de color naranja se filtró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida para dar 15,7 g del éster de pirazol. El éster se disolvió en tetrahidrofuran (100 mL) se trató con 11 mL de una solución acuosa de NaOH al 50% en 90 mL de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente tetrahidrofuran se eliminó de la mezcla por evaporación a presión reducida. La solución acuosa que queda se lavó con éter y después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta bajar el pH a 1, dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado se recogió bajo filtración, se lavó con agua y se secó para dar 12,1 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

1H RMN (acetona-d₆) δ 2,35 (s, 3H); 5,07 (s, 2H); 6,45 (s, 1H).

Etapa F: Preparación de cloruro de 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-acetilo.

Se disolvió ácido 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] acético (7,58 g, 36,4 mmoles) (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa E) en diclorometano (100 mL). Se añadió N,N-dimetil-formamida (1 gota) a la mezcla de reacción, que luego se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (3,5 mL, 40 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción agitada, que a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se puso bajo alto vacío para dar 7,93 g del compuesto del título como un sólido de color tostado. Este compuesto fue de pureza suficiente para su uso en reacciones posteriores.

1H RMN ($CDCl_3$) δ 2,31 (s, 3H); 5,27 (s, 2H); 6,38 (s, 1H).

25 Etapa G: Preparación de 1-[4-[4-[[metil[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] etanona.

Una solución de 4-[4-[[metil[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa D) (0,19 g, 0,43 mmoles) en metanol (5 mL) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 M, 2,15 mL, 4,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró a presión reducida. Se disolvieron el residuo resultante y trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmoles) en diclorometano (10 mL), y la solución agitada se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-acetilo (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa F) (113 mg, 0,50 mmoles) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción agitada se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó ($MgSO_4$). Las capas orgánicas se concentraron bajo presión reducida para dar 0,16 g del producto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un aceite.

40 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,60-1,80 (m, 4H); 2,00-2,10 (m, 2H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,29 (m, 3H); 2,63-2,90 (m, 3H); 3,20-3,34 (m, 2H); 3,75-3,80 (m, 2H); 3,91-4,03 (m, 2H); 4,52-4,61 (d, 1H); 4,92-5,02 (m, 2H); 6,32 (s, 1H); 7,03-7,20 (m, 4H); 7,8 (d, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de 4-[4-[[metil(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-α-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-β-oxo-1-piperidinopropanoato de etilo (Compuesto 6).

Etapa A: Preparación de 2-(4-piperidinil)-4-tiazolcarboxilato de etilo monohidrocloruro.

45 Una solución de 1,1-dimetiletil 4-[4-(etoxicarbonil)-2-tiazolil]-1-piperidina-carboxilato de etilo (11,1 g, 32,7 mmoles) (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) en éter dietílico (100 mL) a 0°C se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 M, 166 mL, 331 mmoles). La mezcla de reacción se diluyó entonces con etanol absoluto (100 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en etanol y se evaporó de nuevo para dejar un sólido. El sólido resultante se colocó bajo alto vacío durante varias horas a dar 10,38 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco higroscópico. Este compuesto era de pureza suficiente para usarlo en reacciones posteriores.

50 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,30 (t, 3H); 1,9 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 3,0 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,4 (m, 1H); 4,3 (q, 2H); 8,9-9,3 (br m, 2H).

Etapa B: Preparación de etil-2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolcarboxilato.

Una solución de 2-(4-piperidinil)-4-tiazolcarboxilato de etilo monohidrocloruro (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa A) (10,38 g, 33,1 mmoles) y trietilamina (23 mL, 165 mmoles) en diclorometano (200 mL) se añadió a una solución agitada de cloruro de 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il acetilo (es decir, el producto del Ejemplo 1,

- 5 Etapa F) (7,58 g, 36,4 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0°C. La mezcla de reacción agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 13,0 g del compuesto del título como un aceite. Este compuesto fue de suficiente pureza para su uso en reacciones posteriores.

10 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,4 (t, 3H); 1,78 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,80 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,42 (q, 2H); 4,62 (m, 1H); 4,98 (m, 2H); 6,34 (s, 1H); 8,09 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de ácido 2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolcarboxílico.

15 Una solución agitada de etil-2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolcarboxilato (13,0 g, 30,2 mmoles) (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa B) en metanol (60 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 36,3 mL, 36,3 mmoles). La mezcla de reacción agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 36,3 mL, 36,3 mmoles). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa a vacío a 100°C, para dar 10,95 g del compuesto del título como un sólido blanco.

20 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 1,55 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 2,1 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,82 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 5,28 (m, 2H); 6,50 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 12,9 (br s, 1H).

Etapa D: Preparación de cloruro de 2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolcarbonilo.

25 Una solución agitada de ácido 2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolcarboxílico (2,55 g, 5,87 mmoles) (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa C) en diclorometano (100 mL) se enfrió a -10°C, y se añadió 1 gota de N,N-dimetilformamida. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (0,60 mL, 6,8 mmoles) en diclorometano (10 mL) a la mezcla de reacción agitada. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30 minutos más, y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 16 h más. La mezcla homogénea resultante se evaporó a vacío, y el residuo se puso bajo alto vacío durante varias horas para dar 2,46 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Este compuesto era de pureza suficiente para su uso en reacciones posteriores.

30 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,80 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,88 (m, 1H); 3,36 (m, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,99 (m, 2H); 6,34 (s, 1H); 8,39 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de N-metil-2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-4-tiazolcarboxamida.

35 A una solución agitada de 1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina (145 mg, 0,9 mmoles) y trietilamina (0,16 mL, 1,13 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0°C se añadió gradualmente cloruro de 2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolcarbonilo (316 mg, 0,75 mmoles) (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa D). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se diluyó con diclorometano (4 mL). La mezcla se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía líquida a presión media sobre gel de sílice utilizando 60-100% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar 242 mg del compuesto del título en forma de espuma blanca.

40 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,6-2,0 (m, 4H); 2,5-2,3 (m, 6H); 2,7-3,0 (m, 6H); 3,22-3,35 (m, 2H); 3,95-4,58 (m, 3H), 4,96-5,02 (m, 2H); 5,67-6,05 (m, 1H); 6,32 (s, 1H); 7,5-7,25 (m, 4H); 7,85 (m, 1H).

45 Etapa F: Preparación de 4-[4-[[metil(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]- α -[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]- β -oxo-1-piperidinopropanoato de etilo (Compuesto 6).

50 A una solución agitada de N-metil-2-[1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-4-tiazolcarboxamida (120 mg, 0,23 mmoles) (es decir, el producto del Ejemplo 2, Etapa E) en tetrahidrofuran (5 mL) a -78°C se añadió una solución de litio diisopropilamida en tetrahidrofuran (0,5 M, 2,0 mL, 1 mmoles). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se añadió una solución de cloroformiato de etilo (100 mL) en tetrahidrofuran (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos más y después a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de presión media usando 75-100% de acetato de

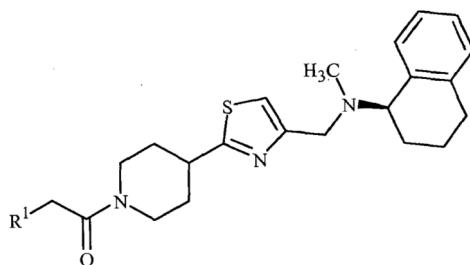
etilo en hexanos como eluyente para proporcionar 4 mg del producto del título, un compuesto de la presente invención.

Espectro de masas (AP⁺) 618 (M + 1).

Por los procedimientos descritos en el presente documento, junto con métodos conocidos en la técnica, se pueden preparar los siguientes compuestos de las Tablas 1A a 5. Las siguientes abreviaturas se usan en las tablas que siguen: t significa terciario, s significa secundario, n significa normal, i significa iso, c significa ciclo, Ac significa acetilo, Me significa metilo, Et significa etilo, Pr significa propilo, i-Pr significa isopropilo, c-Pr significa ciclopropilo, Bu significa butilo, Pen significa pentilo, Hex significa hexilo, CN significa ciano, SO₂ significa S(O)2. Un signo (-) indica que no hay sustituyentes.

La invención incluye, pero sin limitarse a ellas, las siguientes especies de ejemplo.

TABLA 1A

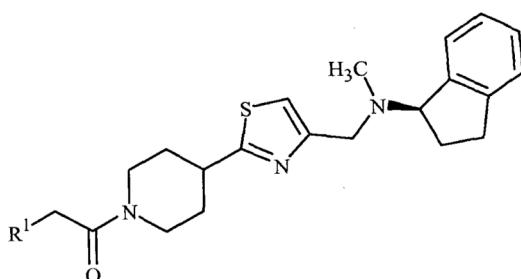


R1	R1
fenil	2-metoxifenil
2-metilfenil	2-clorofenil
2-bromofenil	2-bromo-5-metilfenil
2-etilfenil	2-bromo-5-etilfenil
2-etoxyfenil	2-bromo-5-propilfenil
2-(metiltio)fenil	2-bromo-5-isopropilfenil
2-(etiltio)fenil	2-bromo-5-(trifluorometil)fenil
2-(trifluorometoxi)fenil	2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil
3-clorofenil	2-bromo-5-(pentafluoroetil)fenil
3-bromofenil	2-bromo-5-cianofenil
3-yodofenil	2-bromo-5-nitrofenil
3-metilfenil	5-cloro-2-metilfenil
3-etilfenil	5-bromo-2-metilfenil
3-propilfenil	5-yodo-2-metilfenil
3-isopropilfenil	2,5-dimetilfenil
3-(trifluorometil)fenil	5-ethyl-2-metilfenil
3-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil	2-metil-5-propilfenil
3-(pentafluoroetil)fenil	5-isopropil-2-metilfenil
3-cianofenil	2-metil-5-(trifluorometil)fenil
3-nitrofenil	2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenil
2,5-diclorofenil	2-metil-5-(pentafluoroetil)fenil
5-bromo-2-clorofenil	5-ciano-2-metilfenil
2-cloro-5-yodofenil	2-metil-5-nitrofenil
2-cloro-5-metilfenil	5-cloro-2-metoxifenil
2-cloro-5-etilfenil	5-bromo-2-metoxifenil
2-cloro-5-propilfenil	5-yodo-2-metoxifenil
2-cloro-5-isopropilfenil	2-metoxi-5-metilfenil
2-cloro-5-(trifluorometil)fenil	5-ethyl-2-metoxifenil
2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenil	2-metoxi-5-propilfenil
2-cloro-5-(pentafluoroetil)fenil	5-isopropil-2-metoxifenil

R1	R1
2-cloro-5-cianofenil	2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil
2-cloro-5-nitrofenil	2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil
2-bromo-5-clorofenil	2-metoxi-5-(pentafluoroetil)fenil
2,5-dibromofenil	5-ciano-2-metoxifenil
2-bromo-5-yodofenil	2-metoxi-5-nitrofenil
5-cloro-2-etilfenil	5-metil-3-nitropirazol-1-il
5-bromo-2-etilfenil	5-cloro-3-metilpirazol-1-il
2-etil-5-yodofenil	3,5-dicloropirazol-1-il
2-etil-5-metilfenil	5-cloro-3-bromopirazol-1-il
2,5-dietilfenil	5-cloro-3-yodopirazol-1-il
2-etil-5-propilfenil	5-cloro-3-etylpirazol-1-il
2-etil-5-isopropilfenil	5-cloro-3-propilpirazol-1-il
2-etil-5-(trifluorometil)fenil	5-cloro-3-isopropilpirazol-1-il
2-etil-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil	5-cloro-3-(trifluorometil) pirazol-1-il
2-etil-5-(pentafluoroetil)fenil	5-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetilo) pirazol-1-il
5-ciano-2-etilfenil	5-cloro-3-(pentafluoroetil) pirazol-1-il
2-etil-5-nitrofenil	5-cloro-3-cianopirazol-1-il
3-metilpirazol-1-il	5-cloro-3-nitropirazol-1-il
3-cloropirazol-1-il	5-bromo-3-metilpirazol-1-il
3-bromopirazol-1-il	5-bromo-3-cloropirazol-1-il
3-yodopirazol-1-il	3,5 dibromopirazol-1-il
3-etylpirazol-1-il	5-bromo-3-yodopirazol-1-il
3-(trifluorometil)pirazol-1-il	5-bromo-3-etylpirazol-1-il
3-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-1-il	5-bromo-3-propilpirazol-1-il
3-(pentafluoroetil)pirazol-1-il	5-bromo-3-isopropilpirazol-1-il
3-cianopirazol-1-il	5-bromo-3-(trifluorometil) pirazol-1-il
3-nitropirazol-1-il	5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirazol-1-il
3,5-dimetilpirazol-1-il	5-bromo-3-(pentafluoroetil) pirazol-1-il
3-cloro-5-metilpirazol-1-il	5-bromo-3-cianopirazol-1-il
3-bromo-5-metilpirazol-1-il	5-bromo-3-nitropirazol-1-il
3-yodo-5-metilpirazol-1-il	5-metoxi-3-metilpirazol-1-il
3-etyl-5-metilpirazol-1-il	3-cloro-5-metoxipirazol-1-il
5-metil-3-propilpirazol-1-il	5-etyl-3-metilpirazol-1-il
3-isopropil-5-metilpirazol-1-il	3-cloro-5-etylpirazol-1-il
5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il	3-bromo-5-etylpirazol-1-il
5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazol-1-il	5-etyl-3-yodopirazol-1-il
5-metil-3-(pentafluoroetil)pirazol-1-il	3,5-dietilpirazol-1-il
3-ciano-5-metilpirazol-1-il	5-etyl-3-propilpirazol-1-il
5-etyl-3-isopropilpirazol-1-il	2-cloro-5-(metilcarboniloxi)fenil
5-etyl-(trifluorometil)pirazol-1-il	2-cloro-5-(metilaminocarbonil)fenil-3-5-etyl
5-etyl-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-1-il	2-cloro-5-(dimetilaminocarbonil)fenil
5-etyl-3-(pentafluoroetil)pirazol-1-il	2-metil-5-(trimetilsilil)fenil-3-5-etyl
3-ciano-5-etylpirazol-1-il	3,5-dimetil-2-tienil
5-etyl-3-nitropirazol-1-il	3,5-dicloro-2-tienil
5-butil-2-metilfenil	3,5-dimetil-2-furil
5-hexil-2-metilfenil	1-metil-2-piolil
5-alil-2-metilfenil	4-metil-2-trifluorometil-5-tiazolil
2-metil-5-(3-pentenilo-4-metil)fenil	4-trifluorometil-2-tiazolil
2-metil-5-propargilfenil	4-trifluorometil-2-oxazolil
2-metil-5-(3-metilpropargil)fenil	4-metil-2-trifluorometil-5-oxazolil

R1	R1
5-ciclopropil-2-metilfenil	4-bromo-5-isotiazolil
5-ciclohexil-2-metilfenil	4-bromo-5-isoxazolil
2-metil-5-(pentafluoroisopropil)fenil	1-metil-5-pirazolil
5-(3,3-dicloro-2-propen-1-il)-2-metilfenil	1-metil-5-imidazolil
2-metil-5-(4,4,4-trifluoro-2-butin-1-il) fenil	1-metil-4-trifluorometil-2-imidazolil
5-(2,2-diclorociclopropan-1-il)-2-metilfenil	4-metil-3-(1,3,4-triazolil)
2-metil-5-(trifluorometoxi)fenil	2-metil-3-(1,2,4-triazolil)
2-cloro-5-(isobutiltio)fenil	5-trifluorometil-2-(1,3,4-tiadiazolil)
2-cloro-5-(etilsulfonil)fenil	5-trifluorometil-2-(1,3,4-oxadiazolil)
2-cloro-5-(trifluorometiltio)fenil	3-trifluorometil-5-(1,2,4-tiadiazolil)
2-cloro-5-(trifluorometilsulfonil)fenil	3-trifluorometil-5-(1,2,4-oxadiazolil)
2-cloro-5-(metilamino)fenil	3-trifluorometil-1-(1,2,4-triazolil)
2-cloro-5-(terc-butilamino)fenil	2,5-dimetil-1-pirrolil
2-cloro-5-(dimetilamino)fenil	2,5-dimetil-3-furil
2-Cloro 5-(dietilamino)fenil	2,5-dimetil-3-tienil
2-cloro-5-(ciclopropilamino)fenil	2,5-dicloro-3-tienil
3-(metoximetil) fenil	1,4-dimetil-3-pirrolil
2-cloro-5-(etoximetil) fenil	1,4-dimetil-3-pirazolil
2-cloro-5-(hidroximetil) fenil	1,3-dimetil-4-pirazolil
2-cloro-5-(metoxicarbonil) fenil	2,5-dimetil-4-oxazolil
2-cloro-5-(etilcarbonilo) fenil	2,5-dimetil-4-tiazolil
3-bromo-4-isotiazolil	4-trifluorometil-2-pirimidinil
3-bromo-4-isoxazolil	3,6-dimetil-2-pirazinil
1-metil-4-imidazolil	2,5-dimetil-4-pirimidinil
5-trifluorometil-3-(1,2,4-oxadiazolil)	4-metoxi-5-pirimidinil
5-trifluorometil-3-(1,2,4-tiadiazolil)	3,6-dimetil-4-piridazinil
2-bromo-1-(1,3,4-triazolil)	5-trifluorometil-3-(1,2,4-triazinil)
5-trifluorometil-3-(1,2,4-triazolil)	5-metoxi-6-(1,2,4-triazinil)
2-bromo-1-imidazolil	4-trifluorometil-2-(1,3,5-triazinil)
3,6-dimetil-2-piridil	3,6-dimetil-5-(1,2,4-triazinil)
2,5-dimetil-3-piridil	3,5-bis(trifluorometil)pirazol-1-il
2,5-dimetil-4-piridil	1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-il
3,6-dicloro-2-piridil	1-metil-4-(trifluorometil)imidazol-2-il
2,5-dicloro-3-piridil	3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il
2,5-dicloro-4-piridil	3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il
4-bromo-3-piridazinil	3-bromo-5-(trifluorometil)pirazol-1-il

TABLA 1B

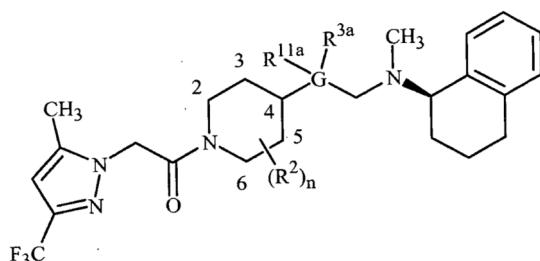


R1	R1
2-metoxifenil	2,5-diclorofenil

R1	R1
3-bromofenil	5-bromo-2-clorofenil
3-yodofenil	2-cloro-5-yodofenil
3-(trifluorometil)fenil	2-cloro-5-metilfenil
3-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil	2-cloro-5-etilfenil
3-(pentafluoroetilo)fenil	2-cloro-5-(trifluorometil)fenil
3-cianofenil	2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil
3-nitrofenil	2-cloro-5-(pentafluoroetilo)fenil
2-cloro-5-cianofenil	2-metoxi-5-(pentafluoroetilo)fenil
2-cloro-5-nitrofenil	5-ciano-2-metoxifenil
2-bromo-5-clorofenil	2-metoxi-5-nitrofenil
2,5-dibromofenil	5-cloro-2-etilfenil
2-bromo-5-yodofenil	5-bromo-2-etilfenilo
2-bromo-5-metilfenil	2-etil-5-yodofenil
2-bromo-5-etilfenil	2-etil-5-metilfenil
2-bromo-5-propilfenil	2,5-dietilfenil
2-bromo-5-(trifluorometil)fenil	2-etil-5-propilfenil
2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil	2-etil-5-((trifluorometil))fenil
2-bromo-5-(pentafluoroetilo)fenil	2-etil-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil
2-bromo-5-cianofenil	2-etil-5-(pentafluoroetilo)fenil
2-bromo-5-nitrofenil	5-ciano-2-etilfenil
5-cloro-2-metilfenil	2-etil-5-nitrofenil
5-bromo-2-metilfenil	3 chloropirazol-1-il
5-yodo-2-metilfenil	3 bromopirazol-1-il
2,5-dimetilfenil	3-(trifluorometil)pirazol-1-il
5-etil-2-metilfenil	3-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazol-1-il
2-metil-5-propilfenil	3-(pentafluoroetilo)pirazol-1-il
5-isopropil-2-metilfenil	3-cianopirazol-1-il
2-metil-5-(trifluorometil)fenil	3-nitropirazol-1-il
2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil	3,5-dimetilpirazol-1-il
2-metil-5-(pentafluoroetilo)fenil	3-cloro-5-metilpirazol-1-il
5-ciano-2-metilfenil	3-bromo-5-metilpirazol-1-il
2-metil-5-nitrofenil	3-yodo-5-metilpirazol-1-il
5-cloro-2-metoxifenil	3-etil-5-metilpirazol-1-il
5-bromo-2-metoxifenil	5-metil-3-propilpirazol-1-il
5-yodo-2-metoxifenil	5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il
2-metoxi-5-metilfenil	5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazol-1-il
5-etil-2-metoxifenil	5-metil-3-(pentafluoroetilo)pirazol-1-il
2-metoxi-5-propilfenil	3-ciano-5-metilpirazol-1-il
2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil	5-metil-3-nitropirazol-1-il
2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil	5-cloro-3-metilpirazol-1-il
3,5-dichloropirazol-1-il	2,5-dimetil-3-piridilo
5-cloro-3-bromopirazol-1-il	2,5-dimetil-4-piridilo
5-cloro-3-yodopirazol-1-il	3,6-dicloro-2-piridilo
5-cloro-3-etilpirazol-1-il	2,5-dicloro-3-piridilo
5-cloro-3-propilpirazol-1-il	2,5-dicloro-4-piridilo
5-cloro-3-(trifluorometil)pirazol-1-il	3,5-bis-(trifluorometil)pirazol-1-il
5-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazol-1-il	1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-il
5-cloro-3-(pentafluoroetilo)pirazol-1-il	1-metil-4-(trifluorometil)imidazol-2-il
5-cloro-3-cianopirazol-1-il	3-metil-5-(trifluorometil)pirazol-1-il
5-cloro-3-nitropirazol-1-il	3-cloro-5-(trifluorometil)pirazol-1-il

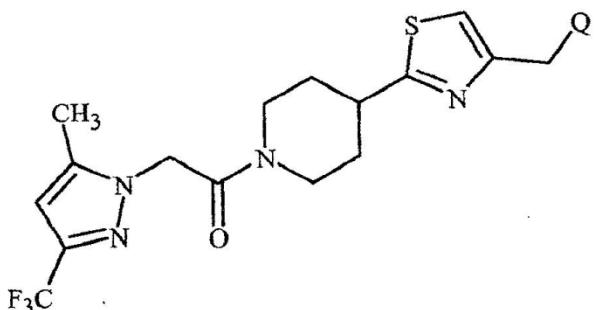
R1	R1
5-bromo-3-metilpirazol-1-il	3 bromo-5-(trifluorometil)pirazol 1 il
5-bromo-3-chloropirazol-1-il	
3,5-dibromopirazol-1-il	
5-bromo-3-yodopirazol-1-il	
5-bromo-3-etilpirazol-1-il	
5-bromo-3-propilpirazol-1-il	
5-bromo-3-(trifluorometil)pirazol-1-il	
5-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazol-1-il	
5-bromo-3-(pentafluoroetil)pirazol-1-il	
5-etil-3-metilpirazol-1-il	
3-cloro-5-etilpirazol-1-il	
3-bromo-5-etilpirazol-1-il	
5-etil-3-yodopirazol-1-il	
3,5-dietylpirazol-1-il	
5-etil-3-propilpirazol-1-il	
5-etil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il	
5-etil-3-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazol-1-il	
5-etil-3-(pentafluoroetil)pirazol-1-il	
3,5-dimetil-2-tienilo	
3,5-dicloro-2-tienilo	
2,5-dimetil-3-tienilo	
2,5-dicloro-3-tienilo	
3,6-dimetil-2-piridilo	

TABLA 2



(R ²) _n	G	R ^{3a}	r ^{11a}
-	G-1	H	-
-	G-37	H	-
2-Me	G-1	H	-
3-Me	G-1	H	-
2,6-di-Me	G-1	H	-
3,5-di-Me	G-1	H	-
3-n-Bu	G-1	H	-
4-MeO	G-1	H	-
4-OH	G-1	H	-
4-Cl	G-1	H	-
4-Br	G-1	H	-
4-CN	G-1	H	-

TABLA 3*



Q	Q ^a	(R ⁸) _m	(R ⁹) _j	R ¹⁵
Q-2	Me	H	-	H
Q-8	Me	H	-	H
Q-2	Me	2-Me	-	H
Q-2	Me	2,2-di-Me	-	H
Q-2	Me	2-Et	-	H
Q-2	Me	H	6-Me	H
Q-2	Me	H	6-Cl	H
Q-2	Me	H	6-OMe	H
Q-2	Me	H	6-Br	H
Q-2	Me	H	6-F	H
Q-2	Me	H	5-OMe	H
Q-2	Me	H	7-OMe	H
Q-8	Me	2-Me	-	H
Q-8	Me	2,2-di-Me	-	H
Q-8	Me	2-Et	-	H
Q-8	Me	2-n-Pr	-	H
Q-8	Me	3,3-di-Me	-	H
Q-8	Me	H	5-Me	H
Q-8	Me	H	5-Cl	H
Q-8	Me	H	5-OMe	H
Q-8	Me	H	5-Br	H
Q-2	Me	4-Me	-	H
Q-2	Me	4,4-di-Me	-	H
Q-2	Me	4-Et	-	H
Q-2	Me	2-OH	-	H
Q-2	Me	4-OH	-	H
Q-2	Me	4-OMe	-	H
Q-2	Me	4-SMe	-	H
Q-2	Me	4-SOMe	-	H
Q-2	Me	4-SO ₂ Me	-	H
Q-2	Me	4-OCF ₃	-	H
Q-2	Me	2-CF ₃	-	H
Q-2	Me	4-NH ₂	-	H
Q-2	Me	2-n-Bu	-	H
Q-2	Me	2-propenil	-	H
Q-2	Me	2-propinil	-	H
Q-2	Me	4-Cl	-	H
Q-2	Me	2-CN	-	H
Q-2	Me	4-CN	-	H

(continuación)

Q	Q ^a	(R ⁸) _m	(R ⁹) _j	R ¹⁵
Q-2	Me	4-O- <i>t</i> -Bu	-	H
Q-2	Me	4-NHMe	-	H
Q-2	Me	4-N(Me)Me	-	H
Q-2	Me	2-MeOMe	-	H
Q-2	Me	4-CH ₂ OH	-	H
Q-2	Me	4-Ac	-	H
Q-2	Me	4-COOMe	-	H
Q-2	Me	4-OAc	-	H
Q-2	Me	4-O(C=O)- <i>n</i> -Bu	-	H
Q-2	Me	4-OEt	-	H
Q-2	Me	4-O(C=O)Et	-	H
Q-2	Me	4-SAc	-	H
Q-2	Me	4-CONHMe	-	H
Q-2	Me	4-CONMe ₂	-	H
Q-2	H	2-Me	-	H
Q-2	H	2,2-di-Me	-	H
Q-2	H	4-Me	-	H
Q-2	H	4,4-di-Me	-	H
Q-2	H	4-OH	-	H
Q-2	H	4-OMe	-	H
Q-2	H	4-OAc	-	H
Q-2	Me	2-Me	-	Me
Q-2	Me	2,2-di-Me	-	Me
Q-2	Me	4-Me	-	Me
Q-2	Me	4,4-di-Me	-	Me
Q-2	Me	4-OH	-	Me
Q-2	Me	4-OMe	-	Me
Q-2	Me	4-OAc	-	Me
Q-2	Et	H	-	H
Q-2	Pr	H	-	H
Q-2	2-propenil	H	-	H
Q-2	2-propinil	H	-	H
Q-2	c-propil	H	-	H
Q-2	CF ₃	H	-	H
Q-2	CN	H	-	H
Q-2	OH	H	-	H
Q-2	OMe	H	-	H
Q-2	CH ₂ OMe	H	-	H
Q-2	CH ₂ OH	H	-	H
Q-2	Ac	H	-	H
Q-2	COEt	H	-	H
Q-2	CO ₂ Me	H	-	H
Q-2	CONHMe	H	-	H
Q-2	CON(Me) ₂	H	-	H
Q-8	Me	3-Me	-	H
Q-8	Me	3,3-di-Me	-	H
Q-8	Me	3-OH	-	H
Q-8	Me	3-OMe	-	H
Q-8	Me	3-OAc	-	H
Q-8	Me	2-Et	-	H

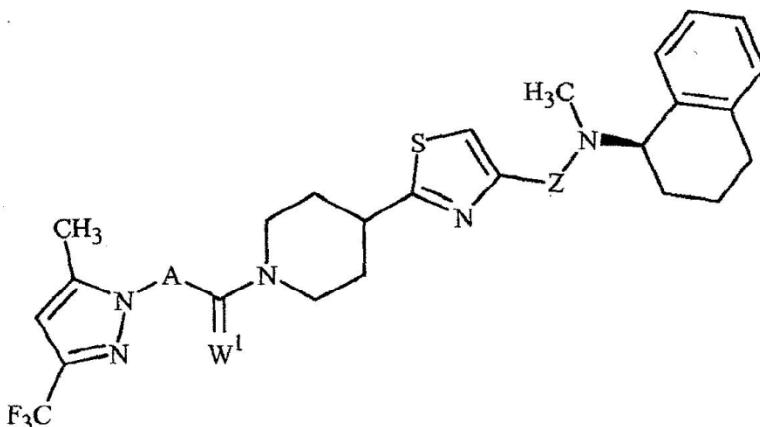
(continuación)

Q	Q ^a	(R ⁸) _m	(R ⁹) _j	R ¹⁵
Q-8	H	H	-	H

Notas:

* Las definiciones de R¹⁵, Q^a, (R⁸)_m y (R⁹)_j en los compuestos de la Tabla 3 se muestran en la reivindicación 1^a a menos que se indique otra cosa

TABLA 4



A	W ¹	Z
-NH-	O	-CH ₂ -
-CH ₂ -	O	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ -	O	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ -	O	-CH(Me)-
-CH ₂ -	O	-CH(Et)-
-CH ₂ -	O	-CH(CN)-
-CH ₂ -	O	-CH(i-Bu)-
-CH ₂ -	O	-CH(CF ₃)-
-CH ₂ -	O	-CHCl-
-CH ₂ -	O	-CH(C=CH)-
-CH ₂ -	O	-CH(CH=CH ₂)-
-CH ₂ -	O	-CH(OH)CH ₂ -
-CH ₂ -	O	-CH(OMe)-
-CH ₂ -	O	-CH(SMe)-
-CH ₂ -	O	-CH(S=OMe)-
-CH ₂ -	O	-CH(SO ₂ Me)-
-CH ₂ -	O	-CH(Ac)-
-CH ₂ -	O	-CHCO ₂ Me-
-CH ₂ -	O	-CHCONMe ₂ -
-CH ₂ -	O	-CH(OMe)CH ₂ -
-CH ₂ -	O	-CH(SO ₂ Me)CH ₂ -
-CH ₂ -	O	-CH ₂ C(CN) ₂ -
-CH ₂ CH ₂ -	O	-(C=O)-
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	O	-(C=O)-
-CH(Me)-	O	-(C=O)-
-CH(Et)-	O	-(C=O)-
-CH(CN)-	O	-(C=O)-
-CH(i-Bu)-	O	-(C=O)-
-CH(CF ₃)-	O	-(C=O)-

(continuación)

A	W ¹	Z
-CHCl-	○	-(C=O)-
-CH(C≡CH)-	○	-(C=O)-
-CH(CH=CH ₂)-	○	-(C=O)-
-CH(OH)CH ₂ -	○	-(C=O)-
-CH(OMe)-	○	-(C=O)-
-CH(SMe)-	○	-(C=O)-
-CH(SOMe)-	○	-(C=O)-
-CH(SO ₂ Me)-	○	-(C=O)-
-CHAc-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ Me)-	○	-(C=O)-
-CH(CONMe ₂)-	○	-(C=O)-
-CH(OMe)CH ₂ -	○	-(C=O)-
-CH(SO ₂ Me)CH ₂ -	○	-(C=O)-
-CH ₂ C(CN) ₂ -	○	-(C=O)-
-CH ₂ C(OH)-	○	-(C=O)-
-CH(CHO)-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ Et)-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ - <i>n</i> -Pr)-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ - <i>i</i> -Pr)-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ - <i>n</i> -Bu)-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ - <i>i</i> -Bu)-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ - <i>t</i> -Bu)-	○	-(C=O)-
-C(Cl) ₂ -	○	-(C=O)-
-CH ₂ CH(Me)-	○	-(C=O)-
-CH(COCF ₃)-	○	-(C=O)-
-CH(CH ₂ OCH ₃)-	○	-(C=O)-
-CH(CH ₂ CO ₂ Me)-	○	-(C=O)-
-CH(CO ₂ Me)CH ₂ -	○	-(C=O)-
-CH(CONHMe)-	○	-(C=O)-
-N(Me)-	○	-(C=O)-
-N(Et)-	○	-(C=O)-
-N(CN)-	○	-(C=O)-
-N(OH)-	○	-(C=O)-
-N(CHO)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ CH=CH ₂)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ C≡CH)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ Cl)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ OMe)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ OEt)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ OMe)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ SMe)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ SOMe)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ SO ₂ Me)-	○	-(C=O)-
-N(Ac)-	○	-(C=O)-
-N(COCF ₃)-	○	-(C=O)-
-N(CO ₂ Me)-	○	-(C=O)-
-N(CONMe ₂)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ CH ₂ OMe)-	○	-(C=O)-
-N(SO ₂ Et)-	○	-(C=O)-
-N(CH ₂ CHMe ₂)-	○	-(C=O)-

(continuación)

A	W ¹	Z
-N(CO ₂ Et)-	O	-(C=O)-
-N(CO ₂ -n-Pr)-	O	-(C=O)-
-N(CO ₂ -i-Pr)-	O	-(C=O)-
-N(CO ₂ -n-Bu)-	O	-(C=O)-
-N(CO ₂ -i-Bu)-	O	-(C=O)-
-N(CO ₂ -t-Bu)-	O	-(C=O)-
-N(SOMe)-	O	-(C=O)-
-N(SO ₂ Me)-	O	-(C=O)-

Formulación/Utilidad

Un compuesto de la presente invención se usará generalmente como ingrediente activo fungicida en una composición, es decir, una formulación, eligiéndose al menos un componente adicional entre el grupo que consiste en agentes tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, que sirven como portador. Los ingredientes de la formulación o composición se eligen de forma que sean consistentes con las propiedades físicas del ingrediente activo, el modo de aplicación y factores ambientales tales como el tipo de suelo, la humedad y la temperatura.

Las formulaciones útiles incluyen composiciones tanto líquidas como sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (incluyendo concentrados emulsionables), suspensiones, emulsiones (incluyendo microemulsiones y/o suspoemulsiones) y similares, que opcionalmente se pueden espesar formando geles. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas son concentrado soluble, concentrado en suspensión, suspensión de cápsulas, emulsión concentrada, microemulsión y suspoemulsión. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas son concentrado emulsionable, concentrado microemulsionable, concentrado dispersable y dispersión en aceite.

Los tipos generales de composiciones sólidas son polvos finos, polvos, gránulos, pellas, píldoras, pastillas, comprimidos, películas llenas (incluidos los recubrimientos de semillas) y similares, que pueden ser dispersables en agua ("humectables") o solubles en agua. Las películas y recubrimientos formados a partir de soluciones de formación de películas o suspensiones fluidas son particularmente útiles para el tratamiento de semillas. El ingrediente activo puede ser (micro) encapsulado y además conformado en una suspensión o formulación sólida; alternativamente la formulación completa de ingrediente activo puede ser encapsulada (o "recubierta"). La encapsulación puede controlar o retrasar la liberación del ingrediente activo. Un gránulo emulsionable combina las ventajas tanto de una formulación de concentrado emulsionable como de una formulación granular seca. Las composiciones de alta fuerza se usan principalmente como intermedios para posterior formulación.

Las formulaciones pulverizables se extienden típicamente en un medio adecuado antes de la pulverización. Tales formulaciones líquidas y sólidas se formulan de forma que sean fácilmente diluidas en el medio de pulverización, normalmente agua. Los volúmenes de pulverización pueden variar de aproximadamente de uno a varios miles de litros por hectárea, pero más típicamente están en el intervalo de aproximadamente diez a varios cientos de litros por hectárea. Las formulaciones pulverizables pueden mezclarse en tanque con agua u otro medio adecuado para tratamiento foliar por aplicación aérea o de suelo, o para aplicación al medio de crecimiento de la planta. Las formulaciones líquidas y secas pueden ser dosificadas directamente en los sistemas de riego por goteo o dosificadas en los surcos durante la siembra. Las formulaciones líquidas y sólidas puede ser aplicada en semillas vegetales como tratamientos de siembra antes de la plantación para proteger a las raíces en desarrollo y otras partes subterráneas de la planta y/o follaje mediante la absorción sistémica.

Las formulaciones contendrán típicamente cantidades efectivas de ingrediente activo, diluyente y agente tensioactivo dentro de los siguientes intervalos aproximados que suman hasta el 100 por ciento en peso.

	Porcentaje en peso		
	Ingrediente activo	Diluyente	Agente tensioactivo
Gránulos, comprimidos y polvos dispersables en agua y solubles en agua	0,001 a 90	0 a 99,999	0 a 15
Dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones en aceite (incluyendo concentrados emulsionables)	1 a 50	40 a 99	0 a 50
Polvo fino	1 a 25	70 a 99	0 a 5
Gránulos y pellas	0,001 a 99	5 a 99,999	0 a 15
Composiciones de fuerza alta	90 a 99	0 a 10	0 a 2

Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tales como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de zinc, almidón, dextrina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato de sodio, y sulfato de sodio. Diluyentes sólidos típicos se describen en Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2^a ed., Dorland Books, Caldwell, Nueva Jersey.

5 Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, N, N-dimetilalcanamidas (por ejemplo, N, N-dimetilformamida), limoneno, dimetil sulfóxido, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, N-metilpirrolidinona), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (por ejemplo aceites minerales blancos, parafinas normales, isoparafinas), alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, triacetina, hidrocarburos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquilbencenos, alquilnaftalenos, cetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pantanona, acetatos tales como acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, otros ésteres tales como ésteres de lactato alquilados, ésteres dibásicos y γ-butirolactona, y alcoholes, que puede ser lineales, ramificados, saturados o insaturados, tales como metanol,

10 etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, alcohol isobutilico, n-hexanol, 2-etilhexanol, n-octanol, decanol, alcohol isodecílico, isooctadecanol, alcohol cetílico, alcohol láurico, alcohol tridecílico, alcohol oleico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, alcohol diacetona y alcohol bencílico. Los diluyentes líquidos incluyen también ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados e insaturados (típicamente C₆-C₂₂), tales como aceites vegetales de semillas

15 y frutas (por ejemplo, aceites de oliva, ricino, linaza, ajonjolí, maíz, cacahuete, girasol, semilla de uva, cártamo, semilla de algodón, soja, colza, coco y almendra de palma), grasas de origen animal (p. ej. sebo de buey, manteca de cerdo, grasa de cerdo, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado), y sus mezclas. Los diluyentes líquidos

20 también incluyen ácidos grasos alquilados (por ejemplo, metilado, etilado, butilado), donde los ácidos grasos pueden obtenerse por hidrólisis de ésteres de glicerol a partir de fuentes vegetales y animales, y pueden ser purificados por destilación. Los diluyentes líquidos típicos se describen en Marsden, *Solvents Guide*, 2^a Ed., Interscience, Nueva York, 1950.

25 Las composiciones sólidas y líquidas de la presente invención incluyen frecuentemente uno o más agentes tensioactivos. Los agentes tensioactivos pueden ser clasificados como no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los agentes tensioactivos no iónicos útiles para las presentes composiciones incluyen, pero sin limitarse a ellos:

30 alcoxilatos de alcohol, tales como alcoxilatos de alcohol basados en alcoholes naturales y sintéticos (que pueden ser ramificados o lineales) y preparados a partir de los alcoholes y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos; etoxilatos de amina, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados tales como aceites de soja, ricino y colza etoxilados; alcoxilatos de alquilfenol tales como etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecil fenol (preparados a partir de los fenoles y

35 óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); polímeros de bloques preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloques inversos, donde los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno; ácidos grasos etoxilados; ésteres grasos y aceites etoxilados; ésteres metílicos etoxilados; triestirilfenol etoxilado (incluyendo los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados basados en lanolina, ésteres polietoxilados tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilados, ésteres

40 de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, y ésteres de ácidos grasos de glicerol polietoxilados; otros derivados de sorbitán tales como ésteres de sorbitán; agentes tensioactivos poliméricos tales como copolímeros al azar, copolímeros de bloque, resinas de alquil peg (polietilenglicol), polímeros de injerto o peine y polímeros estrella; polietilenglicoles (pegs); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; agentes tensioactivos basados en silicona; y sucroderivados tales como ésteres de sacarosa, alquil poliglucósidos y alquil polisacáridos.

45 Los agentes tensioactivos aniónicos útiles incluyen, pero sin limitarse a ellos: ácidos alquilaryl sulfónicos y sus sales; alcohol carboxilado o etoxilatos de alquilfenol; derivados difenil sulfonato; lignina y derivados de lignina, tales como lignosulfonatos; ácidos maleico o succínico o sus anhídridos; sulfonatos de olefina; ésteres fosfato tales como ésteres fosfato de alcohol alcoxilatos, ésteres fosfato de alquilfenol alcoxilatos y ésteres fosfato de estiril fenol etoxilatos; agentes tensioactivos basados en proteína; derivados de sarcosina; éter sulfato de estiril fenol; sulfatos y

50 sulfonatos de aceites y ácidos grasos; sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados; sulfatos de alcoholes; sulfatos de alcoholes etoxilados; sulfonatos de aminas y amidas tales como N, N-alquistauratos; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno, y dodecil y tridecyl bencenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno y alquil naftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinatos; y sulfosuccinatos y sus derivados, tales como las sales dialquil sulfosuccinato.

55 Los agentes tensioactivos catiónicos útiles incluyen, pero sin limitarse a ellos: amidas y amidas etoxiladas; aminas tales como N-alquil propanodiaminas, tripripentriaminas y dipropilentetraaminas, y aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de las aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); sales de amina tales como acetatos de amina y sales de diamina; sales de

60 amonio cuaternario tales como sales cuaternarias, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de aminas tales como óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxietil)-alquilmamina.

Son también útiles para las presentes composiciones las mezclas de agentes tensioactivos no iónicos y aniónicos o las mezclas de agentes tensioactivos no iónicos y catiónicos. Los agentes tensioactivos no iónicos, aniónicos y

catiónicos y sus usos recomendados se exponen en diversas referencias publicadas que incluyen McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, Annual American and International Editions publicado por la McCutcheon's Division, The Manufacturing Cofectioner Publishing Co.; Sisely y Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964; y A. S. Davidson y B. Milwidsky, Synthetic Detergents, séptima edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1987.

Las composiciones de esta invención pueden contener también agentes auxiliares de formulación y aditivos, conocidos por los expertos en la técnica como coadyuvantes de formulación. Tales formulaciones auxiliares y aditivos pueden controlar: el pH (tampones), la formación de espuma durante el proceso (antiespumantes tales como poliorganosiloxanos (por ejemplo, Rhodorsil® 416)), la sedimentación de los ingredientes activos (agentes de suspensión), la viscosidad (espesantes tixotrópicos), el crecimiento microbiano en el contenedor (antimicrobianos), la congelación de productos (anticongelantes), el color (dispersiones de tintes/pigmentos (por ejemplo, Pro-Ized® Colorant Red)), el lavado (formadores de película o pegatinas), la evaporación (agentes retardantes de la evaporación), y otros atributos de la formulación. Los agentes de formación de película incluyen, por ejemplo, polí(acetato de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo), copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, polí(vinil alcoholes), copolímeros de poli(vinil alcohol) y ceras. Los ejemplos de agentes auxiliares de formulación y aditivos incluyen los listados en el McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, Annual International and North American editions publicados por la McCutcheon's Division, The Manufacturing Cofectioner Publishing Co; y la publicación PCT WO 03/024222.

Las soluciones, incluyendo los concentrados emulsionables, se pueden preparar mezclando simplemente los ingredientes. Si el disolvente de una composición líquida destinada para su uso como concentrado emulsionable es inmiscible en agua, se añade típicamente un emulsionante para emulsionar el disolvente que contiene principio activo al tener lugar la dilución con agua. Las papillas de ingrediente activo con diámetros de partículas de hasta 2.000 µm pueden ser molidas por vía húmeda usando molinos para obtener partículas con diámetros medios por debajo de 3 µm. Las papillas acuosas pueden hacerse como concentrados de suspensión acabados (véase, por ejemplo, el documento US 3.060.084) o procesarse más mediante secado por pulverización para formar gránulos dispersables en agua. Las formulaciones secas suelen requerir procesos de molienda en seco, que producen diámetros medios de partícula en el intervalo de 2 a 10 µm. Los polvos finos y polvos pueden prepararse por mezclado y, normalmente, molienda como en un molino de martillos o un molino de energía de fluido. Los gránulos y pellas pueden prepararse pulverizando el material activo en vehículos granulados preformados o por técnicas de aglomeración. Véase Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre 1967, pp 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4^a ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1963, páginas 8-57 y siguientes, y el documento WO 91/13546. Las pellas pueden prepararse como se describe en el documento US 4.172.714. Se pueden preparar gránulos dispersables en agua y solubles en agua como se enseña en los documentos US 4.144.050, US 3.920.442 y DE 3.246.493. Se pueden preparar comprimidos como se enseña en los documentos US 5.180.587, US 5.232.701 y US 5.208.030. Se pueden preparar películas como se enseña en los documentos GB 2.095.558 y US 3.299.566.

Para más información en relación con la técnica de formulación, véase T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" en Pesticide Chemistry, and Bioscience. The Food-Environment Challenge, T. Brooks y T. R. Roberts, Eds., actas del 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Véanse también los documentos US 3.235.361, de Col. 6, línea 16 hasta Col. 7, línea 19 y Ejemplos 10 a 41; US 3.309.192, Col. 5, línea 43 hasta Col. 7, línea 62 y Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169 a 182; US 2.891.855, Col. 3, línea 66 hasta Col. 5, línea 17 y Ejemplos 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1961, pp 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8^a edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford., 1989; y Developments in Formulation Technology, P. J. B. Publications, Richmond, Reino Unido, 2000.

En los Ejemplos que siguen, todos los porcentajes son en peso y todas las formulaciones se preparan de forma convencional. Los números de los compuestos se refieren a compuestos de la Tabla A Indice.

Ejemplo A

Concentrado de alta resistencia	
Compuesto 1	98,5%
aerogel de sílice	0,5%
sílice fina amorfa sintética	1,0%

Ejemplo B

Polvo humectable	
Compuesto 2	65,0%
dodecilfenol polietilen glicol éter	2,0%

Polvo humectable

ligninsulfonato de sodio	4,0%
silicoaluminato de sodio	6,0%
montmorillonita (calcinada)	23,0%

Ejemplo C

Gránulo

Compuesto 4	10,0%
gránulos de atapulgita (materia volátil baja, 0,71/0,30 mm; tamices U.S.S. nº 25-50	90,0%

Ejemplo D

Suspensión Acuosa

Compuesto 3	25,0%
atapulgita hidratada	3,0%
ligninsulfonato cálcico crudo	10,0%
dihidrógenofosfato sódico	0,5%
agua	61,5%

5 Ejemplo E

Pella extruida

Compuesto 6	25,0%
sulfato de sodio anhidro	10,0%
ligninsulfonato de calcio crudo	5,0%
alquilnaftalensulfonato de sodio	1,0%
bentonita de calcio/magnesio	59,0%.

Ejemplo F

Microemulsión

Compuesto 4	1,0%
triacetina	30,0%
C ₈ -C ₁₀ alquilpoliglicósido	30,0%
monooleato de glicerilo	19,0%
agua	20,0%.

Ejemplo G

10 Concentrado emulsionable

Compuesto 1	10,0%
metil éster de ácido graso C ₈ -C ₁₀	70,0%
hexaoleato de polioxietilen sorbitol	20,0%.

Los compuestos de esta invención son útiles como agentes de represión de enfermedades de las plantas. La presente invención por tanto comprende además un método para controlar enfermedades de las plantas causadas por agentes patógenos fúngicos de plantas que comprende aplicar a la planta o a una parte de la misma, o a la semilla de la planta a proteger, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición fungicida que contiene dicho compuesto. Los compuestos y/o composiciones de esta invención proporcionan el

15

control de enfermedades causadas por un amplio espectro de agentes patógenos fúngicos de las plantas de las clases Basidiomicetos, Ascomicetos, Oomicetos y Deuteromicetos. Son eficaces en el control de un amplio espectro de enfermedades de las plantas, en particular agentes patógenos foliares de plantas ornamentales, césped, hortalizas, campo, cereal y cultivos frutales. Estos patógenos incluyen: Oomicetos, incluyendo enfermedades de *Phytophthora* tales como *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Cinnamom Phytophthora* y *Phytophthora capsici*, enfermedades de *Pythium*, tales como *Pythium aphanidermatum* y enfermedades en la familia de las Peronosporaceae, tales como *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (incluyendo *Peronospora tabacina* y *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (incluyendo *Pseudoperonospora cubensis*) y *Bremia lactucae*; Ascomicetos, incluyendo enfermedades de *Alternaria* tales como *Alternaria solani* y *Alternaria brassicae*, enfermedades *Guignardia* tales como *Guignardia bidwell*, enfermedades *Venturia* tales como *Venturia inaequalis*, enfermedades *Septoria* tales como *Septoria nodorum* y *Septoria tritici*, enfermedades de mildiú de polvo, tales como *Erysiphe* spp. (incluyendo *Erysiphe graminis* y *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necatur*, *Sphaerotheca fuliginea* y *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercosporella herpotrichoides*, enfermedades de *Botrytis* tales como *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, enfermedades de *Sclerotinia* tales como *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phornopsis viticola*, enfermedades de *Helminthosporium* tales como *Helminthosporium tritici* *repentis*, *Pyrenophora teres*, enfermedades de antracnosis tales como *Glomerella* o *Colletotrichum* spp. (tales como *Colletotrichum graminicola* y *Colletotrichum orbiculare*), y *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomicetos, incluyendo enfermedades de la roya causadas por *Puccinia* spp. (tales como *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* y *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* y *Phakopsora pachyrhizi*; otros patógenos incluyendo *Rhizoctonia* spp. (tal como *Rhizoctonia solani*); enfermedades de *Fusarium* como *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* y *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Secalis Rynchosporium*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* y *Cercospora beticola*; y otros géneros y especies estrechamente relacionados con estos patógenos. Además de su actividad fungicida, las composiciones o combinaciones tienen también actividad contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae* y otras especies afines. Es digno de mención el control proporcionado de la enfermedad causada por las clases Ascomiceto y Oomiceto. Es de particular interés el control proporcionado de la enfermedad causada por la clase Oomiceto.

El control de enfermedades de las plantas se lleva a cabo normalmente aplicando una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención ya sea antes o después de la infección, a la parte de la planta que se ha de proteger, como las raíces, tallos, hojas, frutos, semillas, tubérculos o bulbos, o a los medios (suelo o arena) en los que están creciendo las plantas a proteger. Los compuestos pueden también ser aplicados a las semillas para proteger las semillas y las plántulas que se desarrollan a partir de las semillas. Los compuestos también se pueden aplicar a través del agua de riego para el tratamiento de las plantas.

Las tasas de aplicación de estos compuestos pueden verse influenciadas por muchos factores del ambiente y deben determinarse bajo las condiciones reales de uso. El follaje se puede proteger normalmente cuando se trata a una tasa entre menos de aproximadamente 1 g/ha y aproximadamente 5000 g/ha, de ingrediente activo. Las semillas y las plántulas pueden protegerse normalmente cuando la semilla es tratada a una tasa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 g por kilogramo de semillas. Los compuestos de esta invención también pueden mezclarse con uno o más de otros insecticidas, fungicidas, nematicidas, bactericidas, acaricidas, reguladores del crecimiento, quimioesterilizantes, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de la alimentación u otros compuestos biológicamente activos para formar un pesticida multi-componente que da un espectro de protección agrícola aún más amplio. Son ejemplos de tales protectores agrícolas con los cuales se pueden formular los compuestos de esta invención: insecticidas como abamectina, acefato, acetamiprida, amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfos-metilo, bifentrina, bifenazato, buprofezina, carbofurano, cartap, clorantraniliprol (DPX-E2Y45), clorfenapir, clorfluazurón, clorpirimifos, clorpirimifos-metilo, cromafenozida, clotianidina, cflumetofeno, cflutrina, beta-cflutrina, cihalotrina, lambdacialotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafenturón, diazinón, dieldrina, diflubenzurón, dimeflutrina, dimetoato, dinotefurano, diofenolán, emamectina, endosulfán, enestroburin (SYP-Z071), esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenopropatrin, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim (UR-50701), flufenoxurón, fonofós, halofenozida, hexaflumurón, hidrametilnón, imidacloprid, indoxacarb, isofenfós, lufenurón, malatión, metaflumizona, metaldehído, metamidofós, metidatión, metomilo, metopreno, metoxicloro, metoflutrina, monocrotófós, metoxifenocida, nitenpram, nitiazina, novalurón, noviflumurón (XDE-007), oxamil, paratión, paratión-metilo, permetrina, forato, fosalone, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofós, proflutrina, pimetrozina, pirafluprol, piretrina, piridalil, pirifluquinazón, piriprol, piriproxifeno, rotenona, rinaxipir, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno (BSN 2060), espirotetramat, sulprofós, tebufenozida, teflubenzurón, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tiacloprid, tiametoxam, tiocarb, tiosultap sódico, tralometrina, triazamato, triclorfón y triflumurón; fungicidas tales como acibenzolar-S-metilo, aldimorf, amisulbrom, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benalaxil-M, benodanilo, benomilo, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, betoxazina, binapacril, bifenilo, bitertanol, bixafen, blasticidina-S, caldo de Burdeos (sulfato de cobre tribásico), boscalid, bromuconazol, bupirimato, captafol, captán, carbendazim, carboxin, carpropamid, cloroneb, clorotalonil, clozolinato, clotrimazol, oxicloruro de cobre, sales de cobre tales como sulfato de cobre e hidróxido de cobre, ciazofamida, cflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, diclofluanida, diclocimet, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, diflumetorim, dimetirimol, dimetomorfo dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinocap, ditianón, dodemorf, dodina, edifenfós, enestroburin, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo,

fenpiclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, cloruro de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumorf, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-aluminio, flusilazol, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, albesilato de iminoctadina, triacetato de iminoctadina, iodocarb, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isotianil, kasugamicina, cresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamid, maneb, mepanipirim, mepronil, meptildinocap, metalaxil, metalaxil-M, metconazol, metasulfocarb, metiram, metominostrobina, metrafenona, miclobutanol, naftifina, neo-asozin (metanoarsonato férrico), nuarimol, octilinona, ofurace, orisastrobina, oxadixilo, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxin, oxitetraciclina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, pentiopirad, ácidos y sales de fósforo, ftalida, picoxistrobina, piperalin, polioxina, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propamocarb-hidrocloruro, propiconazol, propineb, proquinazid, protiocarb, protoconazol, pirazofós, piraclostrobina, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanil, pirrolnitrina, piroquilon, quinometionato, quinoxifeno, quintoceno, siltiofam, simeconazol, espiroxamina, estreptomicina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnaceno, terbinafina, tetriconazol, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofós-metilo, tolifluanid, triadimenol, triazóxido, triciclam, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, uniconazol, validamicina, valifenal, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, N-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-[2-(1S,2R)-[1,1'-biciclopropil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, α-[metoxiimino]-N-metil-2-[[1-[3-(trifluorometil)fenil] etoxi] imino] metil] bencenoacetamida, 2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-iliden] amino] oxi] metil]-α-(metoxiimino)-N-metilbencenoacetamida, N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il] oxi]-3-metoxi fenil] etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino] butanamida, N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il] oxi]-3-metoxifenil] etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino] butanamida, 2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-2-[3-(2-metoxifenil)-2-tiazolidiniliden] acetonitrilo, 2-butoxi-6-yodo-3-propil-4H-1-benzopiran-4-ona, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina, 4-fluorofenil N-[1-[[1-(4-cianofenil)etil] sulfonil] metil] propil] carbamato, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metilbencenosulfonamida, N-[[ciclopropilmetoxi]amino] [6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil] metilen] bencenoacetamida, N'-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilmelanimidamida, y 1-[(2-propeniltio)carbonil]-2-(1-metiletil)-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona; nematicidas tales como aldicarb, imicifós, oxamil y fenamifós; bactericidas como estreptomicina; acaricidas tales como amitraz, quinometionato, clorobencílato, cihexatina, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquin, fenbutatin óxido, fenpropatriñ, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridaben y tebufenpirad; y agentes biológicos incluyendo bacterias entomopatógenas, tales como *Bacillus turingiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus turingiensis* subsp. *kurstaki*, y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus turingiensis* (por ejemplo, Cellcap, MPV, MPVII); hongos entomopatógenos, como el hongo muscardina verde; y virus entomopatógenos incluyendo baculovirus, nucleopolihedrovirus (VPN), como HzNPV, AfNPV; y virus de la granulosis (GV) tal como CpGV.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos se pueden aplicar a plantas transformadas genéticamente para expresar proteínas tóxicas para plagas de invertebrados (tales como delta-endotoxinas de *Bacillus turingiensis*). El efecto de los compuestos fungicidas aplicados exógenamente de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas de toxinas expresadas.

Referencias generales para protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematicidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) son The Pesticide Manual, 13^a edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 y The Biopesticide Manual, 2^a edición, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

Para realizaciones en las que se utilizan uno o más de estos diversos compañeros de mezcla, la relación en peso de estos diversos compañeros de mezcla (en total) respecto al compuesto de Fórmula 1 está típicamente entre aproximadamente 1:100 y aproximadamente 3000:1. Son dignas de mención las relaciones en peso entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 300:1 (por ejemplo relaciones entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 30:1). Será evidente que incluir estos componentes adicionales puede ampliar el espectro de enfermedades controladas más allá del espectro controlado solamente por el compuesto de Fórmula 1.

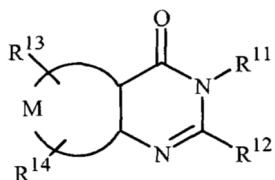
En una realización de mezcla, los gránulos de una composición sólida que comprende un compuesto de Fórmula 1 se mezclan con gránulos de una composición sólida que comprende otro protector agrícola. Estas mezclas de gránulos pueden ser de acuerdo con la descripción de la mezcla de gránulos general de la publicación de patente PCT WO 94/24861 o más preferiblemente la enseñanza de la mezcla de gránulos homogénea de la patente de EE. UU. nº 6.022.552.

Son dignas de mención combinaciones (por ejemplo, en forma de composiciones) de un compuesto de Fórmula 1 con al menos otro fungicida. Son dignas de mención en particular tales combinaciones en las que el otro fungicida tiene diferente sitio de acción a partir del compuesto de la Fórmula 1. En ciertos casos, las combinaciones con otros fungicidas que tienen un espectro de control similar pero un sitio de acción diferente serán particularmente ventajosas para el tratamiento de la resistencia. Destacan las composiciones que además de compuesto de Fórmula 1 incluyen al menos un compuesto elegido entre el grupo que consiste en (1) fungicidas de alquilenbis (ditiocarbamato); (2) cimoxanil; (3) fungicidas de fenilamida; (4) fungicidas de pirimidinona; (5) clorotalonil; (6) carboxamidas que actúan en el complejo II del sitio de transferencia de electrones respiratorio mitocondrial fúngico; (7) quinoxifeno; (8) metrafenona; (9) ciprofénida; (10) ciprofénido; (11) compuestos de cobre; (12) fungicidas de ftalimida; (13) fosetyl-aluminio; (14) fungicidas de bencimidazol; (15) ciazofermida; (16) fluazinam; (17) iprovalicarb;

(18) propamocarb; (19) validomicina; (20) fungicidas de diclorofenil dicarboximida; (21) zoxamida; (22) fluopicolida; (23) mandipropamid; (24) amidas de ácidos carboxílicos que actúan sobre la biosíntesis de fosfolípidos y la deposición de la pared celular; (25) dimetomorf; (26) inhibidores de la biosíntesis de esterol no DMI; (27) inhibidores de la biosíntesis de desmetilasa en esteroles; (28) fungicidas del complejo *bc1*; y sales de compuestos de (1) a (28).

- 5 A continuación se proporcionan otras descripciones de clases de compuestos fungicidas.

Los fungicidas de pirimidinona (grupo (4)) incluyen compuestos de Fórmula A1



A1

en la que M forma un anillo fusionado fenilo, tiofeno o piridina; R¹¹ es alquilo C₁-C₆; R¹² es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; R¹³ es halógeno; y R¹⁴ es hidrógeno o halógeno.

- 10 Se describen fungicidas de pirimidinona en la publicación de solicitud de Patente PCT WO 94/26722 y en las Patentes de EE. UU. 6.066.638, 6.245.770, 6.262.058 y 6.277.858. Son dignos de mención los fungicidas de pirimidinona elegidos entre el grupo: 6-bromo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona, 6,8-diyodo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona, 6-yodo-3-propil-2-propiloxi-4(3H)-quinazolinona (proquinazid), 6-cloro-2-propoxi-3-propil-tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-bromo-2-propoxi-3-propil-tieno [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona, 7-bromo-2-propoxi-3-propil-tieno[3,2-d] pirimidin-4(3H)-ona, 6-bromo-2-propoxi-3-propilpirido[2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona, 6,7-dibromo-2-propoxi-3-propil-tieno[3,2-d]-pirimidin-4(3H)-ona, y 3-(ciclopropilmetil)-6-yodo-2-(propiltio)pirido-[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

Los inhibidores de la biosíntesis de esteroles (grupo (27)) reprimen los hongos inhibiendo las enzimas en la ruta de la biosíntesis de esteroles. Los fungicidas inhibidores de la desmetilasa tienen un sitio de acción común dentro de la ruta de biosíntesis de los esteroles fúngicos, que implica la inhibición de la desmetilación en la posición 14 de lanosterol o 24-metilen dihidrolanosterol, que son precursores de esteroles en los hongos. Los compuestos que actúan en este sitio se denominan frecuentemente inhibidores de desmetilasa, fungicidas DMI, o DMIs. La enzima desmetilasa se denomina a veces por otros nombres en la bibliografía bioquímica, incluyendo dtocromo P-450 (14DM). La enzima desmetilasa se describe, por ejemplo, en J. Biol. Chem. 1992, 267, 13175-79 y en referencias citadas en la misma. Los fungicidas DMI se dividen entre varias clases químicas: azoles (incluyendo triazoles y imidazoles), pirimidinas, piperazinas y piridinas. Los triazoles incluyen azaconazol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluyendo diniconazol-M), epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanol, penconazol, propiconazol, protoconazol, quinconazol, simeconazol, tebuconazol, tetriconazol, triadimenol, triticonazol y uniconazol. Los imidazoles, como clotrimazol, econazol, imazalil, isoconazol, miconazol, oxpoconazol, procloraz y triflumizol. Las pirimidinas incluyen fenarimol, nuarimol y triarimol. Las piperazinas incluyen triforina. Las piridinas incluyen butiobato y pirifeno. Las investigaciones bioquímicas han mostrado que todos los fungicidas mencionados anteriormente son fungicidas DMI tal como se describen en K. H. Kuck et al. en Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nueva York, 1995, 205-258.

35 Los fungicidas del Complejo *bc1* (grupo 28) tienen un modo de acción fungicida que inhibe el complejo *bc1* en la cadena de respiración mitocondrial. El complejo *bc1* se denomina a veces con otros nombres en la bibliografía bioquímica, incluyendo complejo III de la cadena de transferencia de electrones, y ubihidroquinona:citocromo *c* oxidoreductasa. Este complejo se identifica de forma única por el número EC1.10.2.2 de la Comisión de Enzimas. El complejo *bc1* se describe, por ejemplo, en J. Biol. Chin. 1989, 264, 14543-48; Methods Enzymol. 1986, 126, 253-71; y en las referencias citadas en el mismo. Se sabe que fungicidas de estrobilurina tales como azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburin (SYP-Z071), fluoxastrobina, cresoxim-metilo, metominostrobina, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina y trifloxistrobina tienen este modo de acción (H. Sauter et al., Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 1328-1349). Otros compuestos fungicidas que inhiben el complejo *bc1* en la cadena respiratoria mitocondrial incluyen famoxadona y fenamidona.

45 Los alquilenbisditiocarbamatos (grupo (1)) incluyen compuestos tales como mancozeb, manebe, propineb y zineb. Las fenilamidas (grupo (3)) incluyen compuestos tales como metalaxil, benalaxil, furalaxil y oxadixil. Las carboxamidas (grupo (6)) incluyen compuestos tales como boscalid, carboxin, fenfuram, flutolanil, furametpir, mepronil, oxcarboxin, tifluzamida, pentiopirad y N-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (publicación de patente PCT WO 2003/010149), y se sabe que inhiben la función mitocondrial mediante la interrupción del complejo II (succinato deshidrogenasa) en la cadena de transporte de electrones respiratoria. Los compuestos de cobre (grupo (11)) incluyen compuestos tales como el oxicloruro de cobre, sulfab de cobre e hidróxido de cobre, incluyendo composiciones tales como el caldo de Burdeos (sulfato de cobre

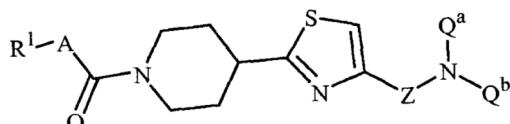
tribásico). Las ftalimidas (grupo (12)) incluyen compuestos tales como folpet y captán. Los fungicidas de bencimidazol (grupo (14)) incluyen benomil y carbendazim. Los fungicidas de diclorofenil dicarboximida (grupo (20)) incluyen clozolinato, diclozolina, iprodiona, isovaloledione, miclozolina, procimidona y vinclozolina.

5 Los inhibidores de la biosíntesis de esteroles no DMI (grupo (26)) incluyen fungicidas de morfolina y piperidina. Las morfolinas y piperidinas son inhibidores de la biosíntesis de esterol que han demostrado que inhiben etapas en la ruta de la biosíntesis de esterol en un punto posterior a las inhibiciones alcanzadas por la biosíntesis de esterol DMI (grupo (27)). Las morfolinas incluyen aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf y trimorfamida. Las piperidinas incluyen fenpropidina.

10 Son dignos de mención los métodos en los que se reprimen las enfermedades de las plantas causadas por agentes patógenos vegetales de hongos oomicetos.

15 Los siguientes ensayos demuestran la eficacia de represión de compuestos de esta invención sobre agentes patógenos específicos. Sin embargo, la protección del control de agentes patógenos proporcionada por los compuestos no se limita a estas especies. Véase Índice Tabla A para descripciones de los compuestos. "Cmpd" es una abreviatura para el Compuesto. (R) o (S) indican la quiralidad absoluta del centro de carbono asimétrico. La abreviatura "Ej." significa "Ejemplo" y va seguida por un número que indica en qué ejemplo se prepara el compuesto. Índice Tabla A presenta el peso molecular del ion progenitor de abundancia isotópica más alta ($M + 1$) formado por la adición de H^+ (peso molecular 1) a la molécula, observado por espectrometría de masas utilizando ionización química a presión atmosférica (AP^+).

ÍNDICE TABLA A



20

Cmpd	R1	A	Z	Q ^a	Q ^b	AP ⁺ (M + 1)
1 (Ej. 1)	3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-il	CH ₂	CH ₂	CH ₃	(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	532
2	3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-il	CH ₂	CH ₂	H	(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	518
3	3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-il	CH ₂	CH ₂	C(=O)CH ₃	(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	560
4	3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-il	CH ₂	CH ₂	CHO	(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	546
5	3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-il	CH ₂ CH ₂	C=O	CH ₃	(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	560
6 (Ej. 2)	3-trifluorometil-5-metilpirazol-1-il	CHCO ₂ Et	C=O	CH ₃	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	618

Ejemplos biológicos de la invención

Protocolo general para la preparación de suspensiones de ensayo para los Ensayos A-C: En primer lugar los compuestos de ensayo se disolvieron en acetona en una cantidad igual al 3% del volumen final y después se suspendieron a la concentración deseada (en ppm) en acetona y agua purificada (mezcla 50/50 en volumen) que contiene 250 ppm del agente tensioactivo Trem® 014 (ésteres de alcohol polivalente). Las suspensiones de ensayo resultantes se usaron después en los ensayos A – C. La pulverización de una suspensión de ensayo de 200 ppm hasta el punto de escorrentía en las plantas de prueba fue el equivalente de una tasa de 500 g/ha.

25 Ensayo a

30 Se inocularon plántulas de uva con una suspensión de esporas de *Plasmopara viticola* (el agente causal del mildiú lanoso) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h. Después de un breve período de secado, la suspensión de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía en las plántulas de vid, que después se pasaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 5 días, tiempo después del cual las plántulas de vid se volvieron a poner en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h. Después de retirarlas, se hicieron las puntuaciones visuales de la enfermedad.

Ensayo b

La suspensión de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de tomate. Al día siguiente las plántulas se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal del tizón tardío del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h, y luego se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 5 días, tiempo después del cual se hicieron las puntuaciones visuales de la enfermedad.

Ensayo c

Se inocularon plántulas de tomate con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal de tizón tardío del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 17 h. Después de un breve período de secado, se pulverizó la suspensión de ensayo hasta el punto de escorrentía en las plántulas de tomate, que luego se pasaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 4 días, tiempo después del cual se hicieron las puntuaciones visuales de la enfermedad.

Además de los ensayos A-C, los compuestos fueron también pulverizados sobre plantas de tomate inoculadas con *Botrytis cinerea* 24 h después del tratamiento y tres conjuntos distintos de plantas de trigo inoculadas con *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*, *Puccinia recondita* o *Septoria nodorum* 24 h después del tratamiento. Los compuestos de ensayo no mostraron actividad notable contra éstos agentes patógenos adicionales bajo las condiciones de ensayo en las tasas de aplicación probadas.

Los resultados para las pruebas A-C se dan en la Tabla A. En la tabla, una puntuación de 100 indica un 100% de represión de la enfermedad y una calificación de 0 indica que no hay represión de la enfermedad (con relación a los testigos). Un guion (-) indica que no hay resultados del ensayo.

20

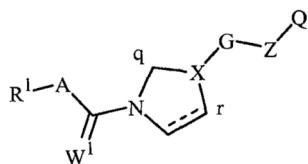
TABLA A

Comp. nº	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C
1	72	100	99
2	28	100	93
3	55	85	53
4	0	87	26
5*	17	57	0
6*	72	17	0

* indica compuesto ensayado a 40 ppm

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido entre la Fórmula 1, un N-óxido y una sal del mismo

**1**

en la que

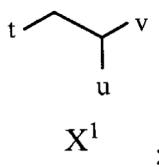
- 5 R¹ es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente elegidos entre R⁴;

- 10 cada R⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilitio C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquaminilo C₁-C₄, dialquilaminilo C₂-C₈, cicloalquilaminilo C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxicarbonilo C₂-C₆, alquilcarboniloxi C₂-C₆, alquilcarboniltio C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₃-C₆;

A es NR¹⁸ o alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre R¹⁷;

- 15 W¹ es O;

X es:



- 20 en donde el enlace de X que se identifica con "t" es conectado con el átomo de carbono marcado con "q" de la Fórmula 1, el enlace que se identifica con "u" está conectado con el átomo de carbono identificado con "r" de la Fórmula 1, y el enlace que se identifica con "v" está conectado con G;

G es un anillo de tiazol opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes elegidos entre R³ en miembros del anillo de carbono y elegidos entre R¹¹ en los miembros del anillo de nitrógeno en donde X está ligado con G en la posición 2 del anillo de tiazol;

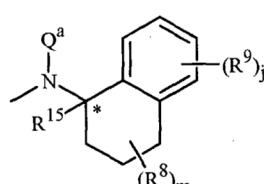
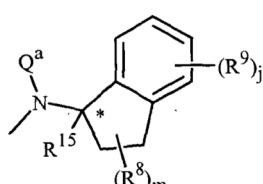
cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o halógeno;

- 25 R¹¹ es alquilo C₁-C₃;

Z es C = W² o alquíleno C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente entre R¹⁹;

W² es O o S;

Q es Q-2 o Q-8

**Q-2****Q-8**

en donde el átomo de carbono identificado con el asterisco (*) en Q-2 y Q-8 contiene un centro estereogénico; y cada R⁸ está unido independientemente a los átomos de carbono del anillo carbocíclico no aromático del grupo Q, y cada R⁹ está unido independientemente a los átomos de carbono del anillo de fenilo del grupo Q;

5 Q^a es H, -CHO, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilcicloalquilo C₄-C₁₀, alquicicloalquilalquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, ciano, hidroxi, alcoxi C₁-C₃, alcoxialquilo C₂-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₃, alcoxcarbonilo C₂-C₃, alquilaminocarbonilo C₂-C₃ o dialquilaminocarbonilo C₃-C₅;

10 cada R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfónilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilsulfínilo C₁-C₄, haloalquilsulfónilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₄, alquilcarbonoxi C₂-C₄, alquilcarboniltio C₂-C₄, alquilaminocarbonilo C₂-C₄, alquilaminocarbonoxi C₂-C₄, dialquilaminocarbonilo C₃-C₆ o trialquilsilílo C₃-C₆;

15 cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfónilo C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, haloalquilsulfínilo C₁-C₄, haloalquilsulfónilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₆, alquilcarbonoxi C₂-C₆, alquilcarboniltio C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈ o trialquilsilílo C₃-C₆:

m es 0, 1 ó 2;

j es 0, 1 ó 2;

25 R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, alquilcicloalquilo C₄-C₁₀, alquicicloalquil alquilo C₅-C₁₀, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₄ o alcoxialquilo C₂-C₄;

30 R¹⁷ es H, halógeno, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, alquiltioalquilo C₂-C₄, alquilsulfínilarquilo C₂-C₄, alquilsulfónilarquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₅, alcoxcarbonilarquilo C₃-C₅, alquilaminocarbonilo C₂-C₅, alquilaminocarbonilarquilo C₃-C₅, dialquilaminocarbonilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, haloalquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfónilo C₁-C₄ o haloalquilsulfónilarquilo C₁-C₄;

35 R¹⁸ es H, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, alcoxialquilo C₂-C₄, alquiltioalquilo C₂-C₄, alquilsulfínilarquilo C₂-C₄, alquilsulfónilarquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₅, alcoxcarbonilarquilo C₃-C₅, alquilaminocarbonilo C₂-C₅, alquilaminocarbonilarquilo C₃-C₅, dialquilaminocarbonilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxialcoxi C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, haloalquilsulfínilo C₁-C₄ o haloalquilsulfónilarquilo C₁-C₄;

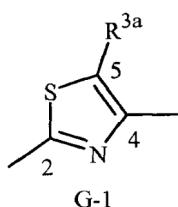
40 R¹⁹ es H, halógeno, ciano, hidroxi, -CHO, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, alcoxialquilo C₃-C₄, alquiltioalquilo C₂-C₄, alquilsulfínilarquilo C₂-C₄, alquilsulfónilarquilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxcarbonilo C₂-C₅, alquilaminocarbonilo C₂-C₅, dialquilaminocarbonilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, haloalquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfónilo C₁-C₄ o haloalquilsulfónilarquilo C₁-C₄;

con la condición de que:

(a) cuando Z es C = W², entonces A es distinto de NH o CH₂.

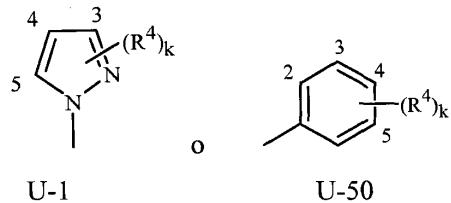
45 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde A es NR¹⁸ o metileno opcionalmente sustituido con R¹⁷; R¹⁷ es H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₃ o alcoxcarbonilo C₂-C₃, R¹⁸ es H, -CHO, alquilo C₁-C₂, alcoxcarbonilo C₂-C₃; Z es C=W² o metileno opcionalmente sustituido con R¹⁹; R¹⁹ es alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde G es G-1



y R^{3a} es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o halógeno.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde G es no sustituido.
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde Q^a es H o alquilo C₁-C₃.
6. Un compuesto según la reivindicación 5, en donde R¹ es U-1 o U-50.



5

en donde k es 0, 1 o 2.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde cada R⁴ es independientemente Cl, Br, metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi.

8. El compuesto según la reivindicación 1 elegido entre el grupo que consiste en:

10 1-[4-[4-[[metil [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] etanona,

2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-[4-[[[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]metil]-2-tiazolil]-piperidinil] etanona,

15 N-[[2-[1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolil]metil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil] acetamida,

N-[[2-[1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinil]-4-tiazolil]metil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil] formamida,

N-metil-2-[1-[3-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-oxopropil]-4-piperidinil]-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]-4-tiazolcarboxamida, y

20 4-[4-[[metil(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-α-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-β-oxo-1-piperidinapropanoato de etilo.

25 9. Un método para reprimir enfermedades de las plantas causadas por agentes patógenos fúngicos Oomycetos de las plantas, que comprende aplicar a la planta o a una parte de la misma, o a la semilla o plántula de la planta, una cantidad efectiva como fungicida de un compuesto que tiene una fórmula que corresponde a la Fórmula 1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Una composición fungicida que comprende (1) una cantidad efectiva como fungicida de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y (2) al menos un componente adicional elegido entre el grupo que consiste en agentes tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.