

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 826 477**

(51) Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2017 PCT/EP2017/055273**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2017 WO17153380**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2017 E 17709075 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020 EP 3426032**

(54) Título: **Derivados microbiocidas de tipo (tio)carboxamida de la quinolina**

(30) Prioridad:

**10.03.2016 EP 16159707
01.02.2017 EP 17154212**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2021

(73) Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Rosentalstrasse 67
4058 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**WEISS, MATTHIAS;
BOU HAMDAN, FARHAN y
QUARANTA, LAURA**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 826 477 T3

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

DESCRIPCIÓN

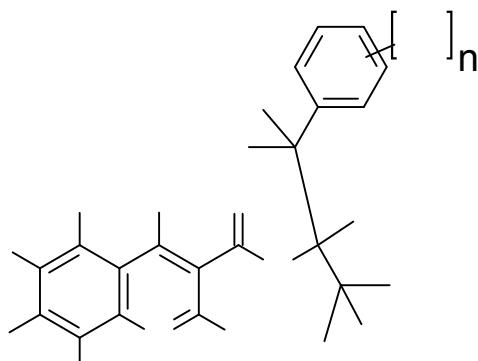
Derivados microbiodicidas de tipo (tio)carboxamida de la quinolina

La presente invención se refiere a derivados microbiodicidas de tipo (tio)carboxamida de la quinolina, por ejemplo, como principios activos, que tienen actividad microbiodica, en particular actividad fungicida. La invención describe además la preparación de estos derivados de tipo (tio)carboxamida de la quinolina, los intermedios útiles en la preparación de estos derivados de tipo (tio)carboxamida de la quinolina, la preparación de estos intermedios, y se refiere a composiciones agroquímicas que comprenden al menos uno de los derivados de tipo (tio)carboxamida de la quinolina, a la preparación de estas composiciones y al uso de los derivados de tipo (tio)carboxamida de la quinolina o las composiciones en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de plantas, cultivos alimentarios recolectados, semillas o materiales inertes por parte de microorganismos fitopatógenos, en particular hongos.

En los documentos WO04039783, WO2006016708 y EP1669348 se describen ciertos compuestos fungicidas de tipo (tio)carboxamida de la quinolina.

Se acaba de descubrir que, sorprendentemente, ciertos derivados de tipo (tio)carboxamida de la quinolina novedosos presentan propiedades fungicidas favorables.

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

X es O o S;

R₁ es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o ciano;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o metilo;

R₄ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄, donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquilitio C₁-C₃;

R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquilitio C₁-C₄; o

R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan C=O, C=NOR_c, cicloalquilo C₃-C₅ o alquenilo C₂-C₅, donde el cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquilitio C₁-C₃;

R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, alquenilo C₂-C₅, cicloalquenilo C₃-C₅ o alquinilo C₂-C₅, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y alquilitio C₁-C₃;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄; o

R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan cicloalquilo C₃-C₅, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquilitio C₁-C₃;

cada R₁₀ representa independientemente halógeno, nitrilo, ciano, formilo, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₃-C₅, alquiniloxi C₃-C₅, alquiltio C₁-C₅, -C(=NOR_c)(alquilo C₁-C₅) o (alquil C₁-C₅)carbonilo, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi y alquiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano y alquiltio C₁-C₃; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

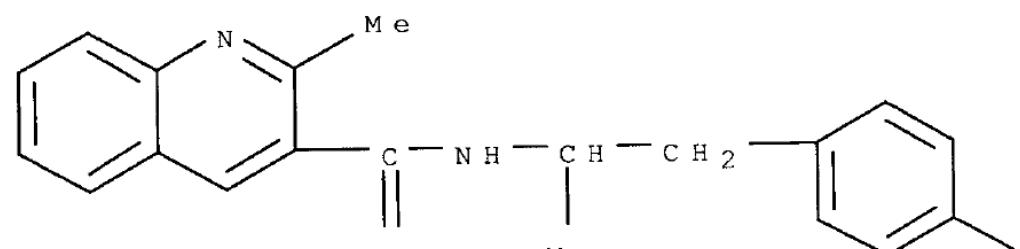
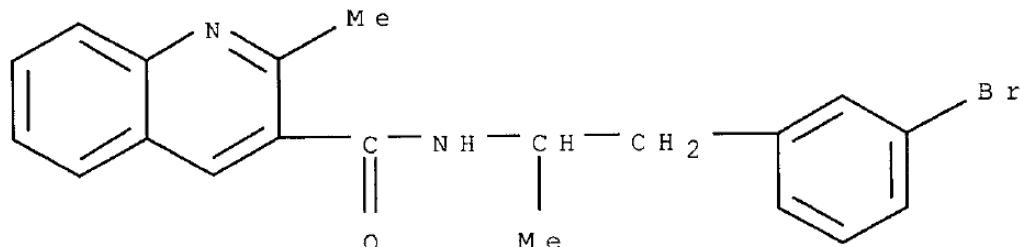
5 cada R_c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, (cicloalquil C₃-C₄)(alquilo C₁-C₂) y cicloalquilo C₃-C₄, donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y ciano;

10 R₁₁ es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o ciano;

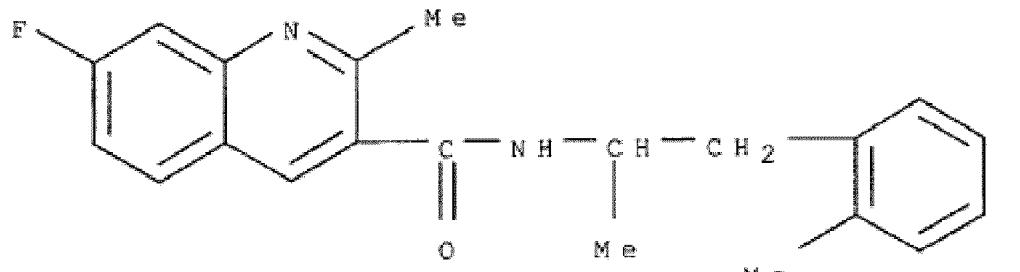
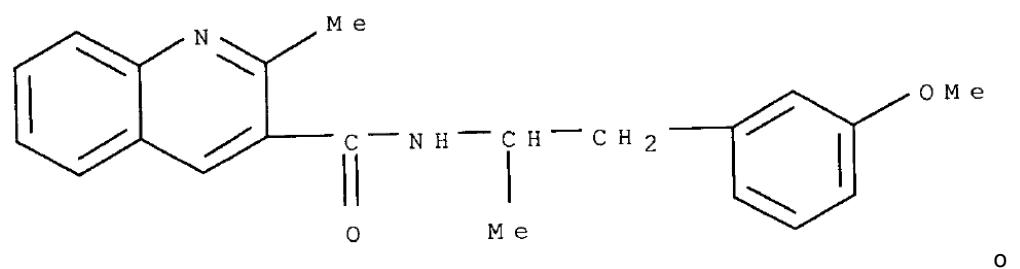
R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o hidroxilo;

y sales y/o N-óxidos de estos;

siempre que el compuesto no sea uno de los siguientes compuestos:



15



En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición agroquímica que comprende un compuesto de fórmula (I).

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para controlar microorganismos fitopatógenos. Por lo tanto, con el

fin de controlar un fitopatógeno, se puede aplicar un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la invención directamente al fitopatógeno, o al emplazamiento del fitopatógeno, en particular a una planta susceptible de ser atacada por fitopatógenos.

5 Por lo tanto, un tercer aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en la presente para controlar un fitopatógeno.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para controlar fitopatógenos, que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en la presente a dicho fitopatógeno, o al emplazamiento de dicho fitopatógeno, en particular a una planta susceptible de ser atacada por un fitopatógeno.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente eficaces para controlar hongos fitopatógenos.

Por lo tanto, en otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en la presente para controlar hongos fitopatógenos.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para controlar hongos fitopatógenos, que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en la presente a dichos hongos fitopatógenos, o al emplazamiento de dichos hongos fitopatógenos, en particular a una planta susceptible de ser atacada por hongos fitopatógenos.

20 Cuando se indique que los sustituyentes están opcionalmente sustituidos, esto quiere decir que pueden tener uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, p. ej., de uno a tres sustituyentes, o que pueden no tenerlos. Normalmente, no habrá más de tres de estos sustituyentesopcionales presentes a la vez. Cuando se indique que un grupo está sustituido, p. ej., alquilo, esto incluirá aquellos grupos que formen parte de otros grupos, p. ej., el alquilo en alquilto.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor, cloro o bromo.

25 Los sustituyentes alquilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande tal como alcoxi-, alquiltio-) pueden ser de cadena lineal o ramificada. El alquilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionados, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y sus isómeros, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo o isoamilo.

30 Los sustituyentes alquenilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande, p. ej., alqueniloxi) pueden encontrarse en forma de cadenas lineales o ramificadas y los restos alquenilo, cuando proceda, pueden tener la configuración (*E*) o (*Z*). Algunos ejemplos son vinilo y alilo. Los grupos alquenilo son preferentemente grupos alquenilo C₂-C₆, más preferentemente C₂-C₄ y de la manera más preferida C₂-C₃.

35 Los sustituyentes alquinilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande, p. ej., alquiniloxi) pueden encontrarse en forma de cadenas lineales o ramificadas. Algunos ejemplos son etinilo y propargilo. Los grupos alquinilo son preferentemente grupos alquinilo C₂-C₆, más preferentemente C₂-C₄ y de la manera más preferida C₂-C₃.

Los sustituyentes cicloalquilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados, preferentemente completamente saturados, y son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 Los grupos haloalquilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande, p. ej., haloalquiloxi) pueden contener uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes y, por ejemplo, pueden representar CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₃CH₂, CH₃CF₂, CF₃CF₂ o CCl₃CCl₂.

45 Los grupos haloalquenilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande, p. ej., haloalqueniloxi) son grupos alquenilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes y son, por ejemplo, 2,2-difluorovinilo o 1,2-dicloro-2-fluorovinilo.

Los grupos haloalquinilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande, p. ej., haloalquiniloxi) son grupos alquinilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes y son, por ejemplo, 1-cloro-prop-2-inilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, donde R es alquilo, p. ej., como se ha definido anteriormente. Los grupos alcoxi incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, 1-metiletoxi, propoxi, butoxi, 1-metilpropoxi y 2-metilpropoxi.

50 El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

El término "amino" se refiere a un grupo -NH₂.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo –OH.

Los grupos arilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande tal como, p. ej., ariloxi, arilalquilo) son sistemas anulares aromáticos que pueden estar en forma mono-, bi- o tricíclica. Los ejemplos de estos anillos incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, indenilo o fenantrenilo. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, siendo el fenilo el más preferido. Cuando se indique que un resto arilo está sustituido, el resto arilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos heteroarilo (ya sean solos o como parte de un grupo más grande tal como, p. ej., heteroariloxi, heteroarilalquilo) son sistemas anulares aromáticos que contienen al menos un heteroátomo y que están constituidos por un único anillo, o por dos o más anillos condensados. Preferentemente, los anillos únicos contendrán hasta un máximo de tres heteroátomos y los sistemas bicíclicos hasta un máximo de cuatro heteroátomos, los cuales se seleccionarán preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos monocíclicos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (p. ej., [1,2,4]triazolilo), furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen purinilo, quinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo y benzotiazolilo. Se prefieren los grupos heteroarilo monocíclicos, siendo el piridilo el más preferido. Cuando se indique que un resto heteroarilo está sustituido, el resto heteroarilo estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes y de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

Los grupos heterociclico o anillos heterocíclicos (ya sean solos o como parte de un grupo más grande tal como heterocicliclalquilo) son estructuras anulares no aromáticas que contienen hasta un máximo de 10 átomos, incluidos uno o más (preferentemente uno, dos o tres) heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos de grupos monocíclicos incluyen oxetano, 4,5-dihidroxazolilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, [1,3]dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,4]dioxanilo, imidazolidinilo, [1,3,5]oxadiazinanilo, hexahidropirimidinilo, [1,3,5]triazinanilo y morfolinilo o sus versiones oxidadas, tales como 1-oxotetanilo y 1,1-dioxotetanilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[1,4]dioxolanilo, benzo[1,3]dioxolanilo, cromenilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo. Cuando se indique que un resto heterociclico está sustituido, el resto heterociclico estará sustituido preferentemente con de uno a cuatro sustituyentes, de la manera más preferida con de uno a tres sustituyentes.

La presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos posibles en un compuesto de fórmula (I) quiere decir que los compuestos pueden existir en formas ópticamente isoméricas, es decir, formas enantioméricas o diastereoméricas. También pueden existir atropoisómeros como resultado de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo. Se pretende que la fórmula (I) incluya todas estas formas isoméricas posibles y sus mezclas. La presente invención incluye todas aquellas formas isoméricas posibles y sus mezclas para un compuesto de fórmula (I). Igualmente, se pretende que la fórmula (I) incluya todos los tautómeros posibles. La presente invención incluye todas las formas tautoméricas posibles para un compuesto de fórmula (I).

35 En cada caso, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención están en forma libre, en forma oxidada como un N-óxido o en forma salina, p. ej., una forma salina útil desde un punto de vista agronómico.

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

40 Los valores preferidos de X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R_{13,n} y R_c son, en cualquier combinación, los que se indican a continuación:

Preferentemente, X es O.

Preferentemente, R₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano.

Más preferentemente, R₁ es hidrógeno, fluoro, metilo o ciano.

45 De la manera más preferida, R₁ es hidrógeno o fluoro.

Preferentemente, R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

Más preferentemente, R₂ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno o metilo; o R₂ es hidrógeno o metilo y R₃ es hidrógeno.

De la manera más preferida, R₂ y R₃ son ambos hidrógeno.

50 Preferentemente, R₄ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, metoxi y metiltio.

Más preferentemente, R₄ es hidrógeno, ciano, metilo o etilo, donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y metoxi.

- De la manera más preferida, R_4 es metilo o etilo (donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes fluoro o metoxi).
- 5 Preferentemente, R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y alquilitio C₁-C₂; o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan C=O o ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo y ciano.
- Más preferentemente, R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi y metiltio; o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo.
- De la manera más preferida, R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y fluoro.
- 10 Preferentemente, R_7 es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₃, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, hidroxilo y metiltio.
- Más preferentemente, R_7 es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el alquilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, hidroxilo, ciano y metilo.
- 15 De la manera más preferida R_7 es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro y metilo.
- 20 Preferentemente, R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o R_8 y R_9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, ciano y metilo.
- Más preferentemente, R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo; o R_8 y R_9 junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo.
- 25 De la manera más preferida, R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o fluoro.
- 30 Preferentemente, cada R_{10} representa independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi o alquilitio C₁-C₂, donde el alquilo, ciclopropilo, alquenilo, alquinilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi y alquilitio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, metilo y ciano; n es 0, 1, 2 o 3.
- Más preferentemente, cada R_{10} representa independientemente fluoro, cloro, ciano, metilo, ciclopropilo, metoxi o metiltio, donde el metilo, ciclopropilo, metoxi y metiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro; n es 0, 1 o 2.
- 35 De la manera más preferida, cada R_{10} representa independientemente fluoro, cloro, ciano o metilo, donde el metilo, ciclopropilo, metoxi y metiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes fluoro; n es 0, 1 o 2.
- Preferentemente, cada R_c se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopripilmethilo, donde los grupos metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopripilmethilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro.
- 40 De la manera más preferida, cada R_c se selecciona independientemente entre metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopripilmethilo, donde los grupos metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopripilmethilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro.
- Preferentemente, R_{11} es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano.
- Más preferentemente, R_{11} es hidrógeno, fluoro, metilo o cloro.
- De la manera más preferida, R_{11} es hidrógeno o fluoro.
- 45 Preferentemente, R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo e hidroxilo.
- Más preferentemente, R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo.
- De la manera más preferida, R_{12} y R_{13} son ambos hidrógeno.
- Se proporcionan realizaciones de acuerdo con la invención tal como se expone a continuación.

La realización 1 proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal o *N*-óxido de estos, tal como se han definido anteriormente.

La realización 2 proporciona compuestos de acuerdo con la realización 1, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano.

5 La realización 3 proporciona compuestos de acuerdo con la realización 1 o 2, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

La realización 4 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2 o 3, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₄ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, metoxi y metiltio.

10 La realización 5 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3 o 4, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y alquilitio C₁-C₂; o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan C=O o ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo y ciano.

15 La realización 6 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₇ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₃, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, hidroxilo y metiltio.

20 La realización 7 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, ciano y metilo.

25 La realización 8 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, o una sal o *N*-óxido de estos, donde cada R₁₀ representa independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi o alquilitio C₁-C₂, donde el alquilo, ciclopropilo, alquenilo, alquinilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi y alquilitio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, metilo y ciano; n es 0, 1, 2 o 3.

30 La realización 9 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o una sal o *N*-óxido de estos, donde cada R_c se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopropilmetilo, donde los grupos metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopropilmetilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro.

35 La realización 10 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁ es hidrógeno, fluoro, metilo o ciano.

La realización 11 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₂ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno o metilo; o R₂ es hidrógeno o metilo y R₃ es hidrógeno.

40 La realización 12 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₄ es hidrógeno, ciano, metilo o etilo, donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y metoxi.

45 La realización 13 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi y metiltio; o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo.

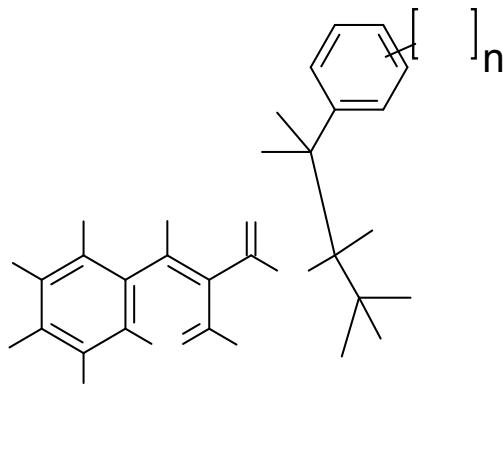
La realización 14 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₇ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el alquilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, hidroxilo, ciano y metilo.

50 La realización 15 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo; o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo.

La realización 16 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

- 11, 12, 13, 14 o 15, o una sal o *N*-óxido de estos, donde cada R₁₀ representa independientemente fluoro, cloro, ciano, metilo, ciclopropilo, metoxi o metiltio, donde el metilo, ciclopropilo, metoxi y metiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro; n es 0, 1 o 2.
- 5 La realización 17 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16, o una sal o *N*-óxido de estos, donde cada R_c se selecciona independientemente entre metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopropilmetilo, donde los grupos metilo, etilo, alilo, propargilo y ciclopropilmetilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro.
- La realización 18 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁ es hidrógeno o fluoro.
- La realización 19 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₂ y R₃ son ambos hidrógeno.
- La realización 20 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₄ es metilo o etilo (donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes fluoro).
- La realización 21 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y fluoro.
- La realización 22 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₇ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, sec-butilo, *tert*-butilo, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, sec-butilo, *tert*-butilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro y metilo.
- La realización 23 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o fluoro.
- La realización 24 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 30, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23, o una sal o *N*-óxido de estos, donde cada R₁₀ representa independientemente fluoro, cloro, ciano o metilo, donde el metilo, ciclopropilo, metoxi y metiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes fluoro; n es 0, 1 o 2.
- La realización 25 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 35, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano. La realización 26 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo e hidroxilo.
- La realización 27 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 40, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁₁ es hidrógeno, fluoro, metilo o cloro.
- La realización 28 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 45, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo.
- La realización 29 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁₁ es hidrógeno o fluoro.
- 45 La realización 30 proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29, o una sal o *N*-óxido de estos, donde R₁₂ y R₁₃ son ambos hidrógeno.

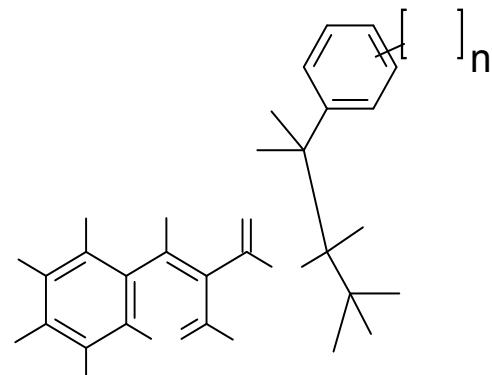
Un grupo de compuestos de acuerdo con la invención son aquellos de fórmula (I'):



(I')

donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, n y R_c son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I), o una sal o N-óxido de estos. Las definiciones preferidas de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, n y R_c son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

- 5 Un grupo de compuestos de acuerdo con la invención son aquellos de fórmula (I''):



(I'')

donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, n y R_c son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I), o una sal o N-óxido de estos. Las definiciones preferidas de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, n y R_c son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

- 10 Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la invención son aquellos de fórmula (I-1), los cuales son compuestos de fórmula (I) donde X es O o S; R₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano; R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; R₄ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo, donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, metoxi y metiltio; R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y alquilitio C₁-C₂; o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan C=O o ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo y ciano; R₇ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₃, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, hidroxilo y metiltio; R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, ciano y metilo; cada R₁₀ representa independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi o alquilitio C₁-C₂, donde el alquilo, ciclopropilo, alquenilo, alquinilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi y alquilitio pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, metilo y ciano; n es 0, 1, 2 o 3; R₁₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano; y R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo e hidroxilo; o una sal o N-óxido de estos.
- 25 Un grupo de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1a) los cuales son compuestos de fórmula (I-1) donde X es O.
- 30

Otro grupo de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1b) los cuales son compuestos de fórmula (I-1) donde X es S.

Un grupo preferido adicional de compuestos de acuerdo con la invención son aquellos de fórmula (I-2) los cuales son compuestos de fórmula (I) donde X es O o S; R₁ es hidrógeno, fluoro, metilo o ciano; R₂ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno o metilo; o R₂ es hidrógeno o metilo y R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno, ciano, metilo o etilo, donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y metoxi; R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi y metiltio; o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo; R₇ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el alquilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, hidroxilo, ciano y metilo; R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo; o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo; cada R₁₀ representa independientemente fluoro, cloro, ciano, metilo, ciclopropilo, metoxi o metiltio, donde el metilo, ciclopropilo, metoxi y metiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro; n es 0, 1 o 2; R₁₁ es hidrógeno, fluoro, metilo o cloro; y R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo; o una sal o N-óxido de estos.

Un grupo de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2a) los cuales son compuestos de fórmula (I-2) donde X es O.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2b) los cuales son compuestos de fórmula (I-2) donde X es S.

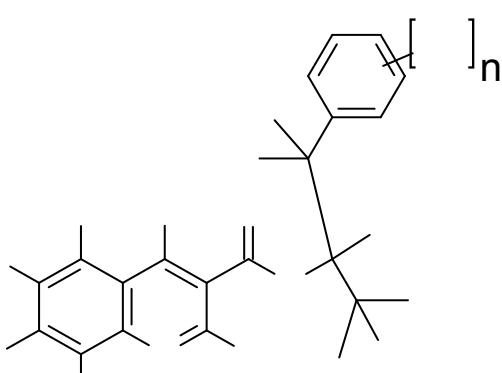
Un grupo preferido adicional de compuestos de acuerdo con la invención son aquellos de fórmula (I-3) los cuales son compuestos de fórmula (I) donde X es O o S; R₁ es hidrógeno o fluoro; R₂ y R₃ son ambos hidrógeno; R₄ es metilo o etilo (donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes fluoro); R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y fluoro; R₇ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, tert-butilo, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, tert-butilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro y metilo; R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o fluoro; cada R₁₀ representa independientemente fluoro, cloro, ciano o metilo, donde el metilo, ciclopropilo, metoxi y metiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes fluoro; n es 0, 1 o 2; y R₁₁ es hidrógeno o fluoro; R₁₂ y R₁₃ son ambos hidrógeno; o una sal o N-óxido de estos.

Un grupo de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-3a) los cuales son compuestos de fórmula (I-3) donde X es O.

Otro grupo de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-3b) los cuales son compuestos de fórmula (I-3) donde X es S.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar varios beneficios que incluyen, entre otros, unos niveles favorables de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades que están provocadas por hongos o unas propiedades idóneas para su uso como principios activos agroquímicos (por ejemplo, una actividad biológica mayor, un espectro de actividad favorable, un perfil de seguridad más amplio, unas propiedades fisicoquímicas mejoradas o una mayor biodegradabilidad).

En las siguientes Tablas A1-A13 se ilustran ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I): La Tabla A1 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a)



(I-a)

donde R_1 , R_2 y R_3 son todos H y R_{11} , R_{12} , R_{13} son todos H

y donde los valores de R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} y n (si R_{10} y n están presentes) son tal como se definen en la siguiente Tabla Z:

Tabla Z

Entrada	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8	R_9	R_{10}
1	H	H	H	CH_3	H	H	-
2	H	H	H	CH_2CH_3	H	H	-
3	H	H	H	$CH_2CH_2CH_3$	H	H	-
4	H	H	H	$CH_2CH_2CF_3$	H	H	-
5	H	H	H	$CH(CH_3)_2$	H	H	-
6	H	H	H	$CH=CH_2$	H	H	-
7	H	H	H	$C(CH_3)=CH_2$	H	H	-
8	H	H	H	$C(Cl)=CH_2$	H	H	-
9	H	H	H	$C(CH_3)=CF_2$	H	H	-
10	H	H	H	$C(F)=CH_2$	H	H	-
11	H	H	H	$C(CH_3)_3$	H	H	-
12	H	H	H	$CF(CH_3)_2$	H	H	-
13	H	H	H	$C(OH)(CH_3)_2$	H	H	-
14	H	H	H	$C(CN)(CH_3)_2$	H	H	-
15	H	H	H	$C(SCH_3)(CH_3)_2$	H	H	-
16	H	H	H	CF_3	H	H	-
17	H	H	H	CHF_2	H	H	-
18	H	H	H	CF_2CH_3	H	H	-
19	H	H	H	CF_2Cl	H	H	-
20	H	H	H	$CH=CF_2$	H	H	-
21	H	H	H	$CH=C(CH_3)H$	H	H	-
22	H	H	H	$CH=C(CH_3)_2$	H	H	-
23	H	H	H	ciclopropilo	H	H	-
24	H	H	H	1-metilciclopropilo	H	H	-
25	H	H	H	1-fluorociclopropilo	H	H	-
26	H	H	H	1-cianociclopropilo	H	H	-
27	H	H	H	1-metiltiociclopropilo	H	H	-
28	H	H	H	ciclobutilo	H	H	-
29	H	H	H	1-fluorociclobutilo	H	H	-
30	H	H	H	3,3-difluorociclobutilo	H	H	-

Entrada	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
31	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-
32	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	-
33	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-
34	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃	H	H	-
35	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	-
36	CH ₃	H	H	CH=CH ₂	H	H	-
37	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	-
38	CH ₃	H	H	C(Cl)=CH ₂	H	H	-
39	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CF ₂	H	H	-
40	CH ₃	H	H	C(F)=CH ₂	H	H	-
41	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	-
42	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	-
43	CH ₃	H	H	C(OH)(CH ₃) ₂	H	H	-
44	CH ₃	H	H	C(CN)(CH ₃) ₂	H	H	-
45	CH ₃	H	H	C(SCH ₃)(CH ₃) ₂	H	H	-
46	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	-
47	CH ₃	H	H	CHF ₂	H	H	-
48	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	-
49	CH ₃	H	H	CF ₂ Cl	H	H	-
50	CH ₃	H	H	CH=CF ₂	H	H	-
51	CH ₃	H	H	CH=C(CH ₃)H	H	H	-
52	CH ₃	H	H	CH=C(CH ₃) ₂	H	H	-
53	CH ₃	H	H	ciclopropilo	H	H	-
54	CH ₃	H	H	1-metilciclopropilo	H	H	-
55	CH ₃	H	H	1-fluorociclopropilo	H	H	-
56	CH ₃	H	H	1-cianociclopropilo	H	H	-
57	CH ₃	H	H	1-metiltiociclopropilo	H	H	-
58	CH ₃	H	H	ciclobutilo	H	H	-
59	CH ₃	H	H	1-fluorociclobutilo	H	H	-
60	CH ₃	H	H	3,3-difluorociclobutilo	H	H	-
61	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	-
62	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	-
63	H	ciclopropilo		CH ₃	H	H	

Entrada	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
64	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	-
65	H	ciclopropilo		CH ₂ CH ₃	H	H	
66	CH ₃	H	H	H	H	H	-
67	CH ₃	H	H	F	H	H	-
68	CH ₃	H	H	Cl	H	H	-
69	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	-
70	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H	-
71	CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	H	-
72	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-
73	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	-
74	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-
75	CH ₂ CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	-
76	CH ₂ CH ₃	H	H	CH=CH ₂	H	H	-
77	CH ₂ CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	-
78	CH ₂ CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	-
79	CH ₂ CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	-
80	CH ₂ CH ₃	H	H	C(CN)(CH ₃) ₂	H	H	-
81	CH ₂ CH ₃	H	H	C(SCH ₃)(CH ₃) ₂	H	H	-
82	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	-
83	CH ₂ CH ₃	H	H	CHF ₂	H	H	-
84	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	-
85	CH ₂ CH ₃	H	H	ciclopropilo	H	H	-
86	CH ₂ CH ₃	H	H	1-metilciclopropilo	H	H	-
87	CH ₂ CH ₃	H	H	1-fluorociclopropilo	H	H	-
88	CH ₂ CH ₃	H	H	1-cianociclopropilo	H	H	-
89	CH ₂ CH ₃	H	H	1-metiltiociclopropilo	H	H	-
90	CH ₂ CH ₃	H	H	ciclobutilo	H	H	-
91	CH ₂ CH ₃	H	H	1-fluorociclobutilo	H	H	-
92	CH ₂ CH ₃	H	H	3,3-difluorociclobutilo	H	H	-
93	CN	H	H	CH ₃	H	H	-
94	CN	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	-
95	CN	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-
96	CN	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	-

Entrada	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
97	CN	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	-
98	CN	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	-
99	CN	H	H	CF ₃	H	H	-
100	CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H	-
101	CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃	H	H	-
102	CH ₂ OCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	-
103	CH ₂ OCH ₃	H	H	CH=CH ₂	H	H	-
104	CH ₂ OCH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	-
105	CH ₂ OCH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	-
106	CH ₂ OCH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	-
107	CH ₂ OCH ₃	H	H	CF ₃	H	H	-
108	CH ₂ OCH ₃	H	H	CHF ₂	H	H	-
109	CH ₂ OCH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	-
110	CH ₂ OCH ₃	H	H	CF ₂ Cl	H	H	-
111	CH ₂ OCH ₃	H	H	CH=CF ₂	H	H	-
112	CH ₂ OCH ₃	H	H	ciclopropilo	H	H	-
113	CH ₂ OCH ₃	H	H	1-metilciclopropilo	H	H	-
114	CH ₂ OCH ₃	H	H	1-fluorociclopropilo	H	H	-
115	CH ₂ OCH ₃	H	H	1-cianociclopropilo	H	H	-
116	CH ₃	F	F	H	H	H	-
117	CH ₃	F	F	F	H	H	-
118	CH ₃	F	F	CH ₃	H	H	-
119	CH ₃	F	F	CH ₂ CH ₃	H	H	-
120	CH ₃	F	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-
121	CH ₃	F	F	CH(CH ₃) ₂	H	H	-
122	CH ₃	F	F	C(CH ₃) ₃	H	H	-
123	CH ₃	F	F	ciclopropilo	H	H	-
124	CH ₃	F	F	1-metilciclopropilo	H	H	-
125	CH ₃	F	F	ciclobutilo	H	H	-
126	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	-
127	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	-
128	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	-
129	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	-

Entrada	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
130	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	-
131	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH=CH ₂	H	H	-
132	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	-
133	CH ₃	CH ₃	CH ₃	ciclopropilo	H	H	-
134	CH ₃	ciclopropilo		H	H	H	-
135	CH ₃	ciclopropilo		F	H	H	-
136	CH ₃	ciclopropilo		Cl	H	H	-
137	CH ₃	ciclopropilo		CH ₃	H	H	-
138	CH ₃	ciclopropilo		CH ₂ CH ₃	H	H	-
139	CH ₃	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	H	H	-
140	CH ₃	ciclopropilo		CH=CH ₂	H	H	-
141	CH ₃	ciclopropilo		C(CH ₃)=CH ₂	H	H	-
142	CH ₃	ciclopropilo		ciclopropilo	H	H	-
143	CH ₂ CH ₃	F	F	H	H	H	-
144	CH ₂ CH ₃	F	F	F	H	H	-
145	CH ₂ CH ₃	F	F	CH ₃	H	H	-
146	CH ₂ CH ₃	F	F	CH ₂ CH ₃	H	H	-
147	CH ₂ CH ₃	F	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-
148	CH ₂ CH ₃	F	F	CH(CH ₃) ₂	H	H	-
149	CH ₂ CH ₃	F	F	C(CH ₃) ₃	H	H	-
150	CH ₂ CH ₃	F	F	ciclopropilo	H	H	-
151	CH ₂ CH ₃	F	F	1-metilciclopropilo	H	H	-
152	CH ₂ CH ₃	F	F	ciclobutilo	H	H	-
153	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	-
154	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	-
155	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	H	H	-
156	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	-
157	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	-
158	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	-
159	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH=CH ₂	H	H	-
160	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	-
161	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	ciclopropilo	H	H	-
162	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		H	H	H	-

Entrada	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
163	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		F	H	H	-
164	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		Cl	H	H	-
165	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		CH ₃	H	H	-
166	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		CH ₂ CH ₃	H	H	-
167	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		CH(CH ₃) ₂	H	H	-
168	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		CH=CH ₂	H	H	-
169	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		C(CH ₃)=CH ₂	H	H	-
170	CH ₂ CH ₃	ciclopropilo		ciclopropilo	H	H	-
171	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2-F
172	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	3-F
173	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4-F
174	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2-Cl
175	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	3-Cl
176	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4-Cl
177	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2-CH ₃
178	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	3-CH ₃
179	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4-CH ₃
180	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2-CN
181	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	3-CN
182	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4-CN
183	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	2-SCH ₃
184	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	3-SCH ₃
185	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4-SCH ₃
186	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	F	-
187	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	-
188	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	ciclopropilo		-
189	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	2-F
190	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	3-F
191	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	4-F
192	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	2-Cl
193	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	3-Cl
194	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	4-Cl
195	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	2-CH ₃

ES 2 826 477 T3

Entrada	R₄	R₅	R₆	R₇	R₈	R₉	R₁₀
196	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	3-CH ₃
197	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	4-CH ₃
198	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	2-CN
199	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	3-CN
200	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	4-CN
201	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	2-SCH ₃
202	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	3-SCH ₃
203	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H	4-SCH ₃
204	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	2-F
205	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	3-F
206	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	4-F
207	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	2-Cl
208	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	3-Cl
209	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	4-Cl
210	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	2-CH ₃
211	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	3-CH ₃
212	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	4-CH ₃
213	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	2-CN
214	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	3-CN
215	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	4-CN
216	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	2-SCH ₃
217	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	3-SCH ₃
218	CH ₃	H	H	C(CH ₃)=CH ₂	H	H	4-SCH ₃
219	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	2-F
220	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	3-F
221	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	4-F
222	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	2-Cl
223	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	3-Cl
224	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	4-Cl
225	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	2-CH ₃
226	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	3-CH ₃
227	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	4-CH ₃
228	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	2-CN

Entrada	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
229	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	3-CN
230	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	4-CN
231	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	2-SCH ₃
232	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	3-SCH ₃
233	CH ₃	H	H	CF(CH ₃) ₂	H	H	4-SCH ₃
234	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	2-F
235	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	3-F
236	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	4-F
237	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	2-Cl
238	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	3-Cl
239	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	4-Cl
240	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	2-CH ₃
241	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	3-CH ₃
242	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	4-CH ₃
243	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	2-CN
244	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	3-CN
245	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	4-CN
246	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	2-SCH ₃
247	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	3-SCH ₃
248	CH ₃	H	H	CF ₂ CH ₃	H	H	4-SCH ₃

La Tabla A2 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H,

R₁ es fluoro, R₂ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

5 La Tabla A3 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₁ es cloro, R₂ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

La Tabla A4 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₁ es bromo, R₂ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

La Tabla A5 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₁ es metilo, R₂ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

10 La Tabla A6 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₁ es ciano, R₂ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

La Tabla A7 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁ es fluoro, R₁ es H, R₂ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

15 La Tabla A8 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₂ es metilo, R₁ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

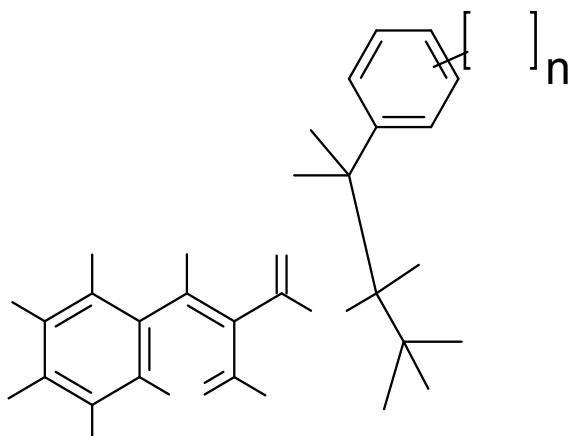
La Tabla A9 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₃ es metilo, R₁ y R₂ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

La Tabla A10 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₂ es metilo, R₁ es fluoro y R₃ es H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

5 La Tabla A11 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₁, R₁₂, R₁₃ son todos H, R₃ es metilo, R₁ es fluoro y R₂ es H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

La Tabla A12 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-a) donde R₁₂, R₁₃ son H, R₂ y R₃ son H, R₁ y R₁₁ son fluoro, y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

La Tabla A13 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-b)



10

(I-b)

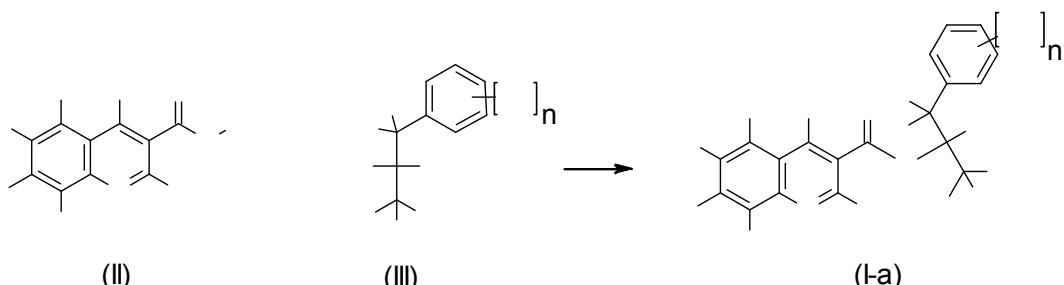
donde R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁, R₂ y R₃ son todos H

y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

La Tabla A14 proporciona 248 compuestos de fórmula (I-b) donde R₁ es fluoro, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂ y R₃ son H y donde los valores de R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son tal como se han definido en la Tabla Z anterior.

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

Según se muestra en el esquema 1, los compuestos de fórmula general (I-a), donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y n son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) y X es O, se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula (II), donde R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), con aminas de fórmula (III), donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y n son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

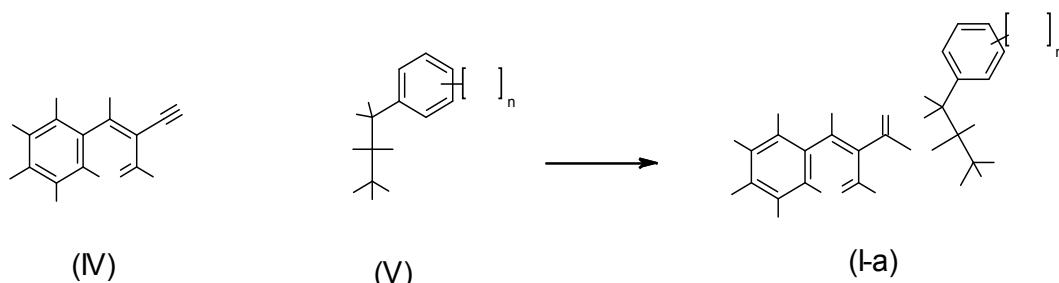


Esquema 1

25 Entre los diferentes métodos publicados para esta transformación, el que se aplica de forma más generalizada implica el tratamiento del ácido carboxílico (II) con un agente activante como cloruro de tionilo o un reactivo de acoplamiento de amidas como diciclohexilcarbodiimida en un disolvente orgánico inerte como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) y la reacción con la amina (III) en presencia de un catalizador como dimetilaminopiridina,

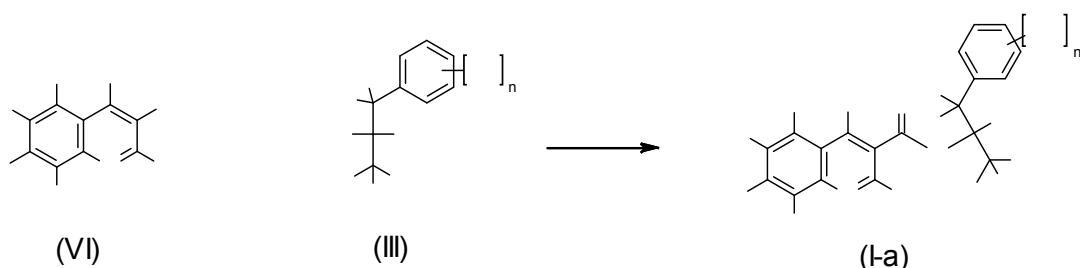
según se describe en *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 606–631 o *Tetrahedron* **2005**, 10827–10852.

Según se muestra en el esquema 2, los compuestos de fórmula general (I-a), donde X es O, también se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula (IV) y (V) en presencia de un ácido de Brönsted como ácido sulfúrico o ácido trifluorometanosulfónico, en un disolvente como diclorometano o ácido acético a temperaturas comprendidas entre -20 °C y +50 °C, según se describe en *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2727–2732 y *Synthesis* **2000**, 1709–1712.



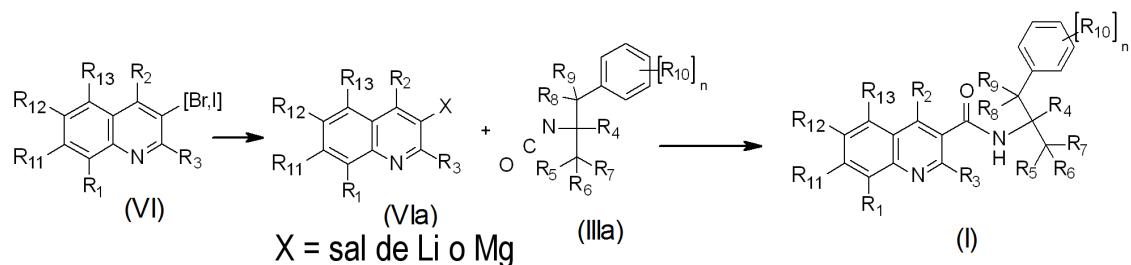
Esquema 2

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (I-a), donde X es O, también se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula (VI) con aminas de fórmula (III), monóxido de carbono, una base como trietilamina o carbonato de potasio y un catalizador de un metal de transición soportado de forma adecuada como paladio en un disolvente orgánico inerte como 1,4-dioxano a una temperatura comprendida entre 20 °C y 110 °C, según se describe en *Org. Lett.*, **2014**, 4296–4299 (y las referencias citadas en este) y se muestra en el esquema 3.



Esquema 3

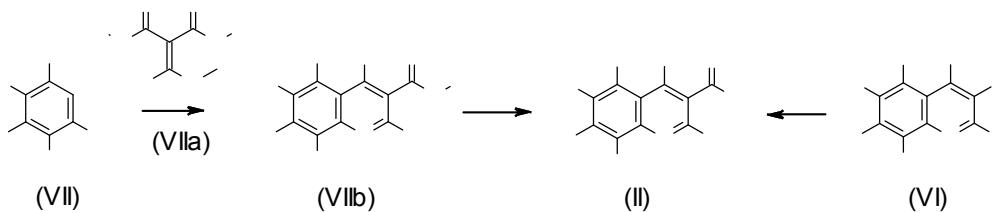
Como alternativa, los compuestos de fórmula general (I-a), donde X es O, también se pueden preparar mediante la reacción de compuestos organometálicos de fórmula (VIa) con isocianatos de fórmula (IIIa) en un disolvente orgánico inerte como éter dietílico o THF a temperaturas comprendidas entre -78 °C y +40 °C, según se describe en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 9173–9175 y se muestra en el esquema 4.



Esquema 4

La preparación de los compuestos organometálicos de fórmula (VIa) a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante el intercambio de litio-halógeno con un reactivo de alquillito como *s*-butillito o intercambio de magnesio-halógeno con magnesato de tri-*n*-butilo en un disolvente de tipo éter como THF a temperaturas comprendidas entre -90 °C y +20 °C es conocida generalmente por un experto en la técnica y se describe en textos de química sintética tales como *March's Advanced Organic Chemistry*.

Según se muestra en el esquema 5, los ácidos carboxílicos de fórmula (II) se pueden preparar mediante varios métodos y muchos de ellos se pueden adquirir de proveedores comerciales. Entre los muchos métodos publicados para su preparación, el siguiente se ha aplicado de forma generalizada:



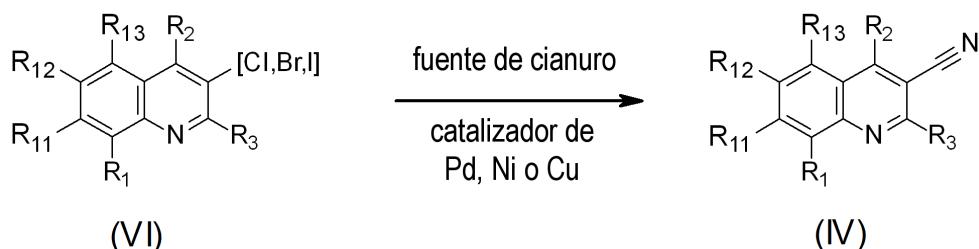
Esquema 5

5 1) Transformación de anilinas de fórmula (VII) en quinolonas de fórmula (VIIb) mediante la reacción con un derivado de tipo malonato de fórmula (VIIa) en un disolvente inerte como éter difenílico a temperaturas comprendidas entre 100 °C y 260°C según se describe en el documento US 20070015758, seguida por la interconversión de grupos funcionales muy conocida con la cual estará familiarizado por lo general un experto en la técnica y que también se

10 2) Transformación de compuestos de fórmula (VI) en intermedios organometálicos de fórmula (Vla) mediante el intercambio de litio-halógeno con un reactivo de alquillitio como s-butillitio o intercambio de magnesio-halógeno con magnesato de tri-n-butilo en un disolvente de tipo éter como THF a temperaturas comprendidas entre -90 °C y +20 °C y reacción posterior con CO₂.

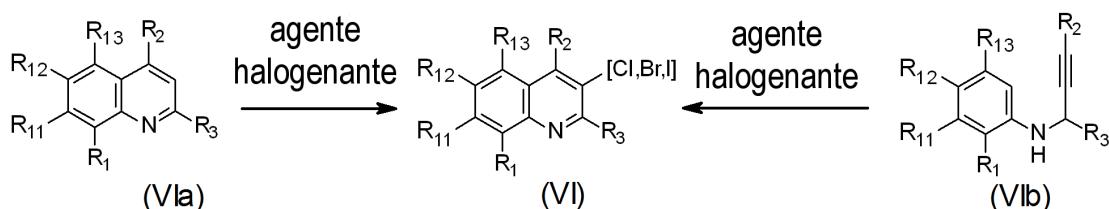
15 3) Transformación de compuestos de fórmula (VI) en presencia de una fuente de monóxido de carbono, una base como trietilamina, agua o un equivalente de esta y un catalizador de un metal de transición ligado de forma adecuada que contiene, por ejemplo, paladio, según se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 2891-2894 (y las referencias citadas en este) o *Tetrahedron* **2003**, 8629-8640.

Según se muestra en el esquema 6, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante el tratamiento con una fuente de cianuro como cianuro de zinc en presencia de un catalizador de paladio, níquel o cobre en un disolvente inerte como DMF a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 150 °C, según se describe en *J. Org. Chem.* **2011**, 665-668 o *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 2776-8.



Esquema 6

Según se muestra en el esquema 7, los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos de fórmula (Vla) con un agente halogenante como *N*-yodosuccinimida, bromo o cloro en un disolvente inerte, según se describe en el documento WO 2005113539 o JP 2001322979. Como alternativa, los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante el tratamiento de anilinas propargiladas de fórmula (Vlb) con un agente halogenante como yodo en un disolvente inerte como acetonitrilo y una base como hidrogenocarbonato de sodio a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 80 °C, según se describe en *Org.Lett.* **2005**, 763-766.



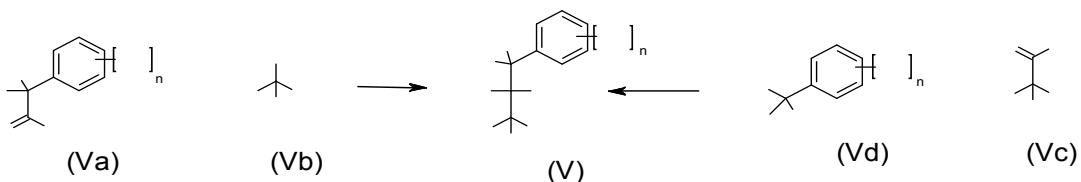
Esquema 7

30 La preparación de anilinas propargiladas de fórmula (Vlb) a partir de las anilinas correspondientes que se pueden adquirir de proveedores comerciales es obvia para un experto en la técnica y se describe en *March's Advanced Organic Chemistry*, Smith y March, 6.^a edición, Wiley, 2007.

La síntesis de compuestos de fórmula (Vla) es conocida por lo general para un experto en la técnica y se puede adquirir una amplia selección de compuestos a partir de proveedores comerciales.

Según se muestra en el esquema 8, los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de compuestos carbonílicos de fórmula (Va) o (Vc) mediante el tratamiento con una especie organometálica de fórmula (Vb) o (Vd), respectivamente, donde X es litio, una sal de aluminio o de magnesio, en un disolvente inerte como éter dietílico a temperaturas comprendidas entre -90 °C y 60 °C.

5

Esquema 8

10

La preparación general, la manipulación y la reactividad de los reactivos de fórmula (Vb) y (Vd) se describe en *March's Advanced Organic Chemistry*, Smith y March, 6.^a edición, Wiley, 2007 y es generalmente conocida por un experto en la técnica. Una gran selección de compuestos de fórmula (Va) y (Vc), donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son como se han definido anteriormente, también se pueden adquirir de proveedores comerciales y sus síntesis están bien descritas en la bibliografía científica y los textos de química sintética (tales como *March's Advanced Organic Chemistry*) y, además, son por lo general conocidas por un experto en la técnica.

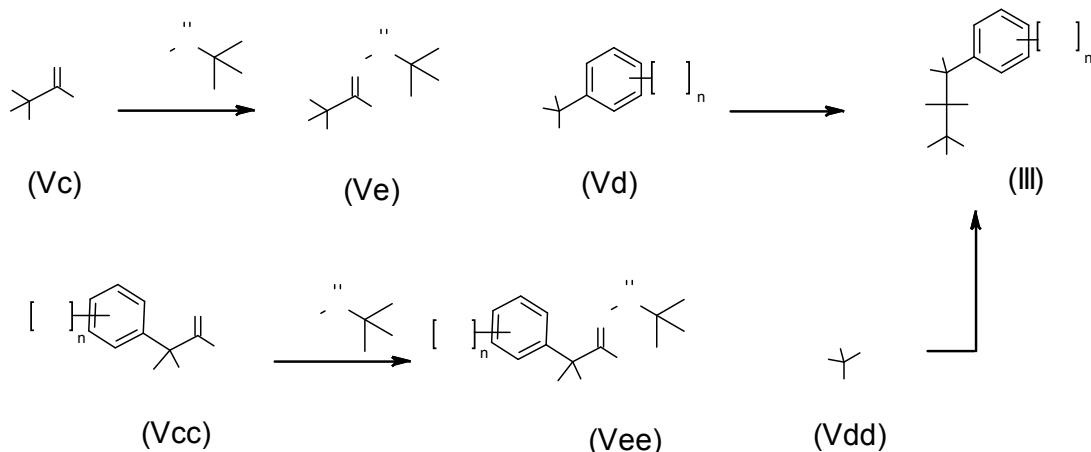
15

Según se muestra en el esquema 9, las aminas de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (Vc) mediante la condensación con sulfinamiduro de *tert*-butilo en presencia de un agente deshidratante como Ti(OEt)₄ para formar sulfiminas de fórmula (Ve), las cuales se pueden tratar a continuación con un reactivo organometálico de fórmula (Vd), donde X es litio, una sal de aluminio o de magnesio, en un disolvente inerte como THF a temperaturas comprendidas entre -78 °C y + 70 °C, posteriormente se realiza una hidrólisis ácida de la sulfonamida; una secuencia conocida generalmente por un experto en la técnica y que también se describe en *Chem. Rev.* **2010**, 3600–3740.

20

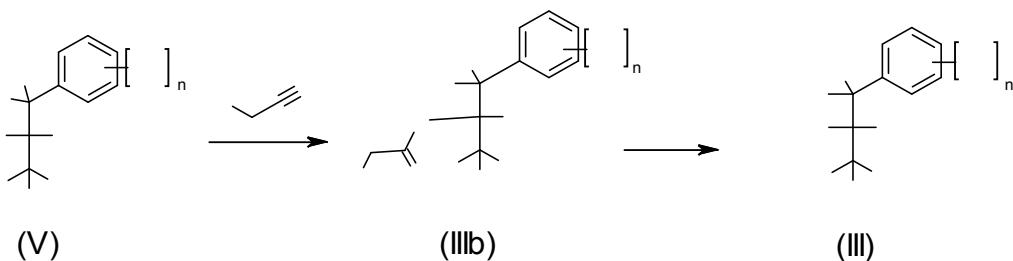
Como alternativa, las aminas de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (Vcc) mediante la condensación con sulfinamiduro de *tert*-butilo en presencia de un agente deshidratante como Ti(OEt)₄ para formar sulfiminas de fórmula (Vee), las cuales se pueden tratar a continuación con un reactivo organometálico de fórmula (Vdd), donde X es litio, una sal de aluminio o de magnesio, en un disolvente inerte como THF a temperaturas comprendidas entre -78 °C y + 70 °C, posteriormente se realiza una hidrólisis ácida de la sulfonamida.

25

Esquema 9

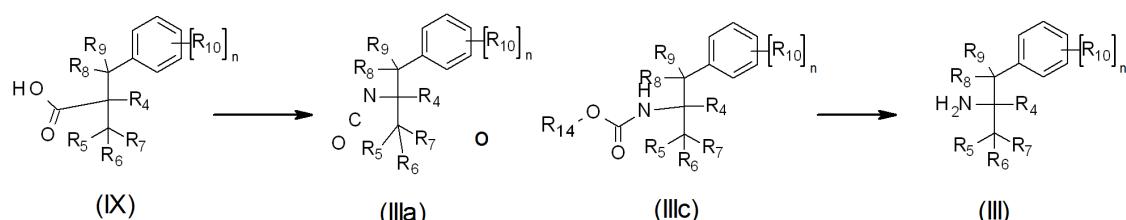
30

Como alternativa, las aminas de fórmula (III) también se pueden preparar a partir de alcoholes de fórmula (V) mediante el tratamiento con un ácido fuerte como ácido sulfúrico en presencia de cloroacetonitrilo en un disolvente orgánico como ácido acético a temperaturas comprendidas entre -10 °C y 50 °C para obtener amidas de fórmula (IIIb), las cuales se pueden desproteger con tiourea en un disolvente orgánico como etanol o ácido acético a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 100 °C, según se describe en *Synthesis* **2000**, 1709 –1712 y se muestra en el esquema 10.



Esquema 10

Como alternativa, las aminas de fórmula (III) también se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (IX) a través de un isocianato intermedio de fórmula (IIla) o un carbamato de fórmula (IIlc), donde R₁₄ es alquilo C₁-C₄, el cual se puede hidrolizar con base o ácido acuoso a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 100 °C, según se muestra en el esquema 11.



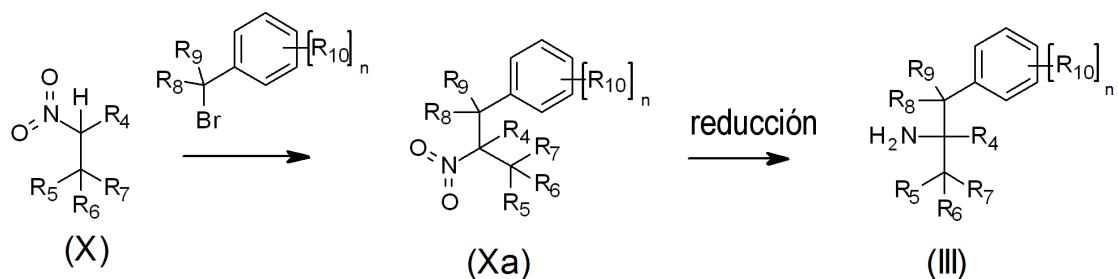
Esquema 11

Entre los diferentes protocolos publicados para la transformación de un ácido (IX) en isocianato (IIla), el siguiente se ha aplicado de forma muy generalizada:

- 1) Tratamiento del ácido (IX) con azida difenilfosforílica y una base de tipo amina como tributilamina en un disolvente orgánico inerte como tolueno a temperaturas comprendidas entre 50 °C y 120 °C para obtener el isocianato (IIla), según se describe en *Aust. J. Chem.*, **1973**, 1591-3.
- 2) Tratamiento del ácido (IX) con un agente activante como cloruro de tionilo o anhídrido propilfosfónico en presencia de una fuente de azida como azida sódica y una base de tipo amina como trietilamina en un disolvente inerte como THF a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 100 °C, según se describe en *Synthesis* **2011**, 1477–1483.
- 3) Conversión del ácido (IX) en los ácidos hidroxámicos correspondientes, los cuales se pueden tratar a continuación con un agente deshidratante como cloruro de *p*-toluenosulfonilo y una base como trietilamina en un disolvente orgánico inerte como tolueno a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 120 °C.
- 4) Conversión del ácido (IX) en la carboxamida primaria correspondiente, la cual se puede tratar a continuación con un agente oxidante tal como diacetoxiyodobenceno y un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido *para*-toluenosulfónico en un disolvente como acetonitrilo a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 100 °C, según se describe en *J. Org. Chem.* **1984**, 4212, -4216.
- 5) Conversión del ácido (IX) en la carboxamida primaria correspondiente, la cual se puede tratar a continuación con un agente oxidante tal como bromo y una base tal como hidróxido de sodio en un disolvente como agua o metanol a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 100 °C.

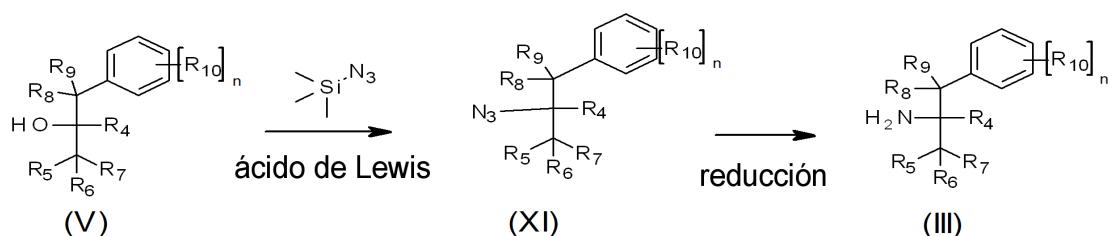
Un experto en la técnica apreciará que los ácidos carboxílicos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de los ésteres correspondientes. De forma similar, un experto en la técnica apreciará que la posición *alfa* de estos ésteres se puede funcionalizar mediante la desprotonación con una base fuerte como diisopropilamiduro de litio en un disolvente inerte como THF a temperaturas comprendidas entre -78 °C y 20 °C, seguida por la reacción con un reactivo electrófilo como un yoduro de alquilo, según se describe en *March's Advanced Organic Chemistry*, Smith y March, 6.^a edición, Wiley, 2007. Esta reacción se puede repetir para preparar los ácidos de fórmula (IX) a partir de ésteres que se pueden adquirir de proveedores comerciales.

Como alternativa, las aminas de fórmula (III) también se pueden preparar mediante la reducción de compuestos nitro de fórmula (Xa) con un agente reductor como hierro en un disolvente orgánico como ácido acético a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 120 °C, según se muestra en el esquema 12. Los compuestos nitro de fórmula (Xa) a su vez se pueden preparar a partir de compuestos nitro más simples de fórmula (X) mediante el tratamiento con un bromuro de bencilo y una base como *tert*-butóxido de sodio en presencia de un catalizador de cobre en un disolvente inerte como hexanos a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 100 °C, según se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 9942-9945).

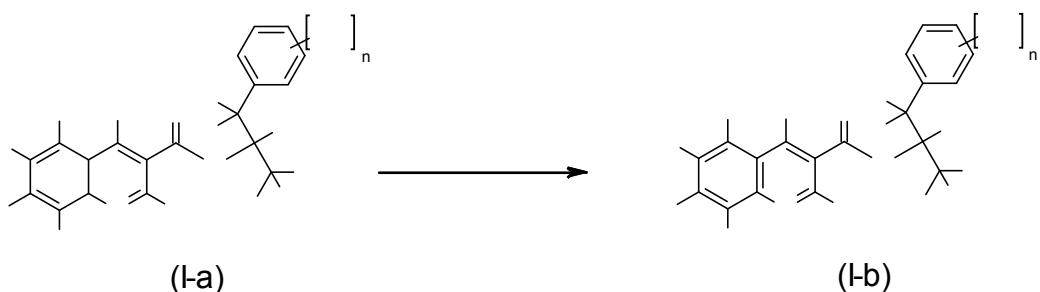
Esquema 12

La síntesis de los compuestos de fórmula (X) es conocida por lo general para un experto en la técnica y se puede adquirir una amplia selección a partir de proveedores comerciales.

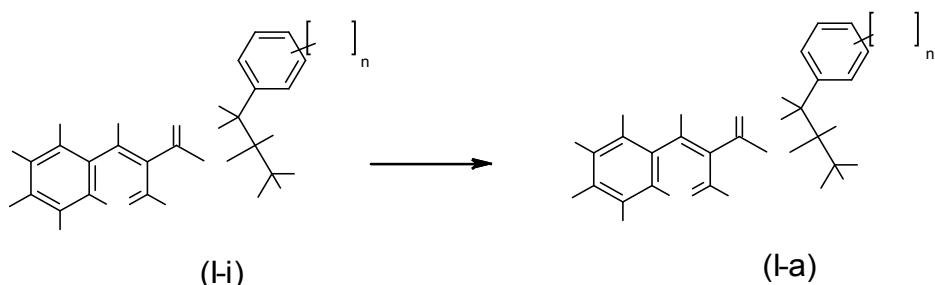
- 5 Como alternativa, las aminas de fórmula (III) también se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos de fórmula (V) con azida trimetilsilílica y un catalizador de tipo ácido de Lewis como $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_6)_3$ en un disolvente inerte como tolueno a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 100 °C, seguido por la reducción de las azidas intermedias de fórmula (XI) con un agente reductor como hidrógeno/paladio en un disolvente orgánico como metanol a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 80°C, según 10 se muestra en el esquema 13.

Esquema 13

- 15 Según se muestra en el esquema 14, los compuestos de fórmula general (I-b), donde X es S, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (I-a), donde X es O, mediante el tratamiento con un agente desoxotionante como P_4S_{10} o reactivo de Lawesson en un disolvente orgánico inerte como tolueno a temperaturas comprendidas entre 20 °C y 150 °C.

Esquema 14

- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I-a), donde $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{11}, \text{R}_{12}, \text{R}_{13}$ y n son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) y X es O, se pueden obtener mediante la transformación de un compuesto de fórmula I-i, donde $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{11}, \text{R}_{12}, \text{R}_{13}$ y n son como se han definido para la fórmula (I) y X es O y Z representa cloro, bromo o yodo en un disolvente, en presencia o ausencia de una base, y en presencia de un reactivo de acoplamiento y un catalizador metálico. No existen limitaciones particulares respecto al agente de acoplamiento, catalizador, disolvente y bases, siempre que se usen en reacciones de acoplamiento habituales, tales como las descritas en "Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide (Topics in Current Chemistry)", editado por Norio Miyaura y S.L. Buchwald (ediciones Springer), o "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", editado por Armin de Meijere y François Diederich (ediciones WILEY-VCH). Esto se muestra 25 en el Esquema 15.



Esquema 15

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I-a), donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y X son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) y X es O, se pueden obtener mediante la transformación de otro compuesto estrechamente relacionado de fórmula (I-a) utilizando técnicas de síntesis estándar conocidas por el experto en la técnica. Algunos ejemplos no exhaustivos incluyen las reacciones de oxidación, reacciones de reducción, reacciones de hidrólisis, reacciones de acoplamiento, reacciones de sustitución nucleófila o electrófila aromática, reacciones de sustitución nucleófila, reacciones de adición nucleófila y reacciones de halogenación.

10 Ciertos intermedios descritos en los esquemas anteriores son novedosos y, como tales, constituyen otro aspecto de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en el sector agrícola y campos de uso relacionados, p. ej., como principios activos para controlar plagas en plantas, o en materiales inertes para controlar microorganismos responsables de su descomposición u organismos potencialmente dañinos para el ser humano. Los compuestos novedosos se diferencian por su excelente actividad con tasas de aplicación bajas, por ser bien tolerados por las plantas y por ser ecológicos. Presentan unas propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles, y se pueden emplear para proteger numerosas plantas de cultivo. Los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear para inhibir o exterminar las plagas que aparecen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, a la vez que también protegen las partes de las plantas que crecen más tarde, p. ej., frente a microorganismos fitopatógenos.

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

25

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

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden emplear para controlar hongos en áreas relacionadas, por ejemplo, en la protección de materiales técnicos, que incluyen la madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos o en la gestión sanitaria.

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

Los compuestos de fórmula (I) y las composiciones fungicidas que los contienen pueden utilizarse para controlar enfermedades de las plantas provocadas por una amplia gama de patógenos fúngicos de las plantas. Son eficaces a la hora de controlar una amplia gama de enfermedades de las plantas tales como patógenos foliares de cultivos de plantas ornamentales, pastos, hortalizas, cereales, frutos y campos de cultivo.

Estos hongos y vectores fúngicos de enfermedades, así como también las bacterias y virus fitopatógenos que se pueden controlar son, por ejemplo:

- 5 Absidia corymbifera, Alternaria spp, Aphanomyces spp, Ascochyta spp, Aspergillus spp. que incluye A. flavus, A. fumigatus, A. nidulans, A. niger, A. terrus, Aureobasidium spp. que incluye A. pullulans, Blastomyces dermatitidis, Blumeria graminis, Bremia lactucae, Botryosphaeria spp. que incluye B. dothidea, B. obtusa, Botrytis spp. que incluye B. cinerea, Candida spp. que incluye C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. tropicalis, Cephaloascus fragrans, Ceratocystis spp, Cercospora spp. que incluye C. arachidicola, Cercosporidium personatum, Cladosporium spp, Claviceps purpurea,
- Coccidioides immitis, Cochliobolus spp, Colletotrichum spp. que incluye C. musae,
- 10 Cryptococcus neoformans, Diaporthe spp, Didymella spp, Drechslera spp, Elsinoe spp,
- 15 Epidermophyton spp, Erwinia amylovora, Erysiphe spp. que incluye E. cichoracearum,
- 20 10 Eutypa lata, Fusarium spp. que incluye F. culmorum, F. graminearum, F. langsethiae, F. moniliforme, F. oxysporum, F. proliferatum, F. subglutinans, F. solani, Gaeumannomyces graminis, Gibberella fujikuroi, Gloeodes pomigena, Gloeosporium musarum, Glomerella cingulata, Guignardia bidwellii, Gymnosporangium juniper-virginianae, Helminthosporium spp, Hemileia spp, Histoplasma spp. que incluye H. capsulatum, Laetisaria fuciformis, Leptographium lindbergii, Leveillula taurica, Lophodermium seditiosum, Microdochium niveale, Microsporum spp, Moniliinia spp, Mucor spp, Mycosphaerella spp. including M. graminicola, M. pomi, Oncobasidium theobromaeon, Ophiostoma piceae, Paracoccidioides spp, Penicillium spp. que incluye P. digitatum, P. italicum, Petriellidium spp, Peronosclerospora spp. que incluye P. maydis, P. philippinensis y P. sorghi, Peronospora spp, Phaeosphaeria nodorum, Phakopsora pachyrhizi, Phellinus igniarus, Phialophora spp, Phoma spp, Phomopsis viticola, Phytophthora spp. que incluye P. infestans, Plasmopara spp. que incluye P. halstedii, P. viticola, Pleospora spp., Podosphaera spp. que incluye P. leucotricha, Polymyxa graminis, Polymyxa betae, Pseudocercosporella herpotrichoides, Pseudomonas spp, Pseudoperonospora spp. que incluye P. cubensis, P. humuli, Pseudopeziza tracheiphila, Puccinia Spp. que incluye P. hordei, P. recondita, P. striiformis, P. triticina, Pyrenopeziza spp, Pyrenophora spp, Pyricularia spp. que incluye P. oryzae, Pythium spp. que incluye P. ultimum, Ramularia spp, Rhizoctonia spp, Rhizomucor pusillus, Rhizopus arrhizus, Rhynchosporium spp, Scedosporium spp. que incluye S. apiospermum y S. prolificans, Schizothyrium pomi,
- 25 20 Sclerotinia spp, Sclerotium spp, Septoria spp, que incluye S. nodorum, S. tritici, Sphaerotheca macularis, Sphaerotheca fusca (Sphaerotheca fuliginea), Sporothrix spp, Stagonospora nodorum, Stemphylium spp., Stereum hirsutum, Thanatephorus cucumeris, Thielaviopsis basicola, Tilletia spp, Trichoderma spp. que incluye T. harzianum, T. pseudokoningii, T. viride,
- 30 25 Trichophyton spp, Typhula spp, Uncinula necator, Urocystis spp, Ustilago spp, Venturia spp. que incluye V. inaequalis, Verticillium spp, y Xanthomonas spp.
- 35 En particular, los compuestos de fórmula (I) y las composiciones fungicidas que los contienen se pueden utilizar para controlar enfermedades de las plantas provocadas por una amplia gama de patógenos fúngicos de las plantas pertenecientes a las clases de los Basidiomicetos, Ascomicetos, Oomicetos y/o Deuteromicetos, Blasocladiomicetos, Critidiomicetos, Glomeromicetos y/o Mucoromicetos.
- 40 35 Estos patógenos pueden incluir:
- Oomicetos, que incluyen enfermedades de *Phytophthora* tales como las provocadas por *Phytophthoracapsici*, *Phytophthorainfestans*, *Phytophthorasaojae*, *Phytophthorafragariae*, *Phytophthonicotiana*, *Phytophthoracinnamomi*, *Phytophthoraciticola*, *Phytophthoracitrophthora* y *Phytophthoraerythroseptica*; enfermedades de *Pythium* tales como las provocadas por *Pythium aphanidermatum*, *Pythiumarrhenomanes*, *Pythium graminicola*, *Pythium irregulare* y *Pythium ultimum*; enfermedades provocadas por *Peronosporales* tales como *Peronospora destructor*, *Peronospora parasitica*, *Plasmopara viticola*, *Plasmopara halstedii*, *Pseudoperonospora cubensis*, *Albugo candida*, *Sclerotthora macrospora* y *Bremia lactucae*; y otros tales como *Aphanomyces cochlioides*, *Labyrinthula zosterae*, *Peronosclerospora sorghi* y *Sclerospora graminicola*.
- 45 40 Ascomicetos, que incluyen pudriciones y/o enfermedades de añublos o royas, de puntos o manchas, por ejemplo, las provocadas por *Pleosporales* tales como *Stemphylium solani*, *Stagonospora tainanensis*, *Spilocaea oleaginea*, *Setosphaeria turcica*, *Pyrenopeziza lycoperisici*, *Pleospora herbarum*, *Phoma destructiva*, *Phaeosphaeria herpotrichoides*, *Phaeocryptococcus gaeumannii*, *Ophiophaerella graminicola*, *Ophiobolus graminis*, *Leptosphaeria maculans*, *Hendersonia creberrima*, *Helminthosporium triticepentis*, *Setosphaeriaturcica*, *Drechslera glycines*, *Didymella bryoniae*, *Cycloconium oleagineum*, *Corynespora cassiicola*, *Cochliobolus sativus*, *Bipolaris cactivora*, *Venturia inaequalis*, *Pyrenophora teres*, *Pyrenophora tritici-repentis*, *Alternaria alternata*, *Alternaria brassicicola*, *Alternaria solani* y *Alternariatomatophila*, Capnodiales tales como *Septoria tritici*, *Septoria nodorum*, *Septoria glycines*, *Cercospora arachidicola*, *Cercospora sojina*, *Cercospora zeae-maydis*, *Cercospora capsellae* y *Cercospora effusum*, *Cladosporium carpophilum*, *Cladosporium passaloraefulva*, *Cladosporium oxysporum*, *Dothistroma septosporum*, *Isariopsis clavigera*, *Mycosphaerella fijiensis*, *Mycosphaerella graminicola*, *Mycovellosiella koepkei*, *Phaeoisariopsis bataticola*, *Pseudocercospora vitis*, *Pseudocercosporella herpotrichoides*, *Ramularia beticola*, *Ramularia collo-cygnum*, *Magnaporthe magnaporthe* tales como *Gaeumannomyces graminis*, *Magnaporthe*

grisea, *Pyricularia oryzae*, *Diaporthales* tales como *Anisogramma anomala*, *Apiognomonia errabunda*, *Cytospora platani*, *Diaporthe phaseolorum*, *Disculadestructiva*, *Gnomonia fructicola*, *Greeneria uvicola*, *Melanconium juglandinum*, *Phomopsisviticola*, *Sirococcus clavigigamenti-juglandacearum*, *Tubakia dryina*, *Dicarpella* spp., *Valsa ceratosperma*, y otros tales como *Actinothyrium graminis*, *Ascochyta pisi*, *Aspergillusflavus*, *Aspergillusfumigatus*,
 5 *Aspergillusnidulans*, *Asperisporium caricae*, *Blumeriella jaapii*, *Candida* spp., *Capnodium ramosum*, *Cephaloascus* spp., *Cephalosporium gramineum*, *Ceratocystis paradoxa*, *Chaetomium* spp., *Hymenoscyphus pseudoalbidus*, *Coccidioides* spp., *Cylindrosporiumpadi*, *Diplocarpon malae*, *Drepanopeziza campestris*, *Elsinoe ampelina*, *Epicoccum nigrum*, *Epidemophyton* spp., *Eutypa lata*, *Geotrichum candidum*, *Gibellina cerealis*, *Gloeocercospora sorghi*, *Gloeodes pomigena*, *Gloeosporium perennans*; *Gloeotinia temulenta*, *Griphospaeria corticola*, *Kabatiella lini*,
 10 *Leptographium microsporum*, *Leptosphaerulinia crassiasca*, *Lophodermium seditiosum*, *Marssonina graminicola*, *Microdochium niveale*, *Monilinia fructicola*, *Monographella albescens*, *Monosporascus cannonballus*, *Naemacyclus* spp., *Ophiostoma novo-ulmi*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium expansum*, *Pestalotia rhododendri*, *Petriellidium* spp., *Pezicula* spp., *Phialophora gregata*, *Phyllachora pomigena*, *Phyamatotrichum omnivora*,
 15 *Physalospora abdita*, *Plectosporium tabacinum*, *Polyscytalum pustulans*, *Pseudopeziza medicaginis*, *Pyrenopeziza brassicae*, *Ramulispora sorghi*, *Rhabdocline pseudotsugae*, *Rhynchosporiumsecalis*, *Sacrocycladium oryzae*, *Scedosporium* spp., *Schizothyriumpomi*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Sclerotinia minoritario*; *Sclerotium* spp., *Typhula ishikariensis*, *Seimatosporium mariae*, *Lepteutypa cupressi*, *Septocyta ruborum*, *Sphaceloma perseae*, *Sporonema phacidiooides*, *Stigmina palmivora*, *Tapesia yallundae*, *Taphrina bullata*, *Thielviopsis basicola*, *Trichoseptoria fructigena*, *Zygomphiala jamaicensis*; enfermedades de oídos, por ejemplo, las provocadas por *Erysiphales* tales como *Blumeria graminis*, *Erysiphe polygoni*, *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea*, *Podosphaera leucotricha*, *Podosphaera macularis*, *Golovinomycescichoracearum*, *Leveillula taurica*, *Microsphaera diffusa*, *Oidiopsis gossypii*, *Phyllactinia guttata* y *Oidium arachidis*; mohos, por ejemplo, los provocados por *Botryosphaerales* tales como *Dothiorella aromatica*, *Diplodia seriata*, *Guignardia bidwellii*, *Botrytis cinerea*, *Botryotinia allii*, *Botryotinia fabae*, *Fusicoccum amygdali*, *Lasiodiplodia theobromae*, *Macrophoma theicola*, *Macrophomina phaseolina*, *Phyllosticta cucurbitacearum*; antracnosis, por ejemplo, las provocadas por *Glomerellales* tales como *Colletotrichum gloeosporioides*, *Colletotrichumlagenarium*, *Colletotrichumgossypii*, *Glomerella cingulata*, y *Colletotrichumgraminicola*; y marchitamientos o añublos, por ejemplo, los provocados por *Hypocreales* tales como *Acremonium strictum*, *Claviceps purpurea*, *Fusariumculmorum*, *Fusariumgraminearum*, *Fusariumvirguliforme*, *Fusariumoxysporum*, *Fusariumsubglutinans*, *Fusariumoxysporum* f.sp. *cubense*, *Gerlachia nivale*, *Gibberellafujikuroi*,
 30 *Gibberellazeae*, *Gliocladium* spp., *Myrothecium verrucaria*, *Nectria ramulariae*, *Trichoderma viride*, *Trichothecium roseum*, y *Verticillium theobromae*.

Basidiomicetos, que incluyen tizones, por ejemplo, los provocados por *Ustilaginales* tales como *Ustilaginoidea virens*, *Ustilago nuda*, *Ustilago tritici*, *Ustilago zaeae*, royas, por ejemplo, las provocadas por *Pucciniales* tales como *Cerotellum fici*, *Chrysomyxaarctostaphyli*, *Coleosporium ipomoeae*, *Hemileia vastatrix*, *Puccinia arachidis*, *Puccinia cacaobata*, *Puccinia graminis*, *Puccinia recondita*, *Puccinia sorghi*, *Puccinia hordei*, *Pucciniastriformis* f.sp. *Hordei*, *Pucciniastriformis* f.sp. *Secalis*, *Pucciniastrum coryli*, o *Uredinales* tales como *Cronartium ribicola*, *Gymnosporangium juniperi-virginianae*, *Melampsora medusae*, *Phakopsora pachyrhizi*, *Phragmidium mucronatum*, *Physopella ampelosidis*, *Tranzschelia discolor* y *Uromyces viciae-fabae*; y otras pudriciones y enfermedades tales como las provocadas por *Cryptococcus* spp., *Exobasidium vexans*, *Marasmieillus inoderma*, *Mycena* spp.,
 40 *Sphacelotheca reiliana*, *Typhula ishikariensis*, *Urocystis agropyri*, *Itersonilia perplexans*, *Corticium invisum*, *Laetisaria fuciformis*, *Waitea circinata*, *Rhizoctonia solani*, *Thanetephorus cucumeris*, *Entyloma dahliae*, *Entylomellamicrospora*, *Neovossia moliniae* y *Tilletia caries*.

Blastocladiomicetos tales como *Physoderma maydis*.

Mucoromicetos tales como *Choanephora cucurbitarum*; *Mucor* spp.; *Rhizopusarrhizus*,

45 Así como también enfermedades provocadas por otras especies y géneros estrechamente relacionados con los enumerados anteriormente.

Además de su actividad fungicida, los compuestos y las composiciones que los comprenden también pueden presentar actividad contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*, *Erwinia caratovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae*, *Streptomyces scabies* y otras especies relacionadas, así como también ciertos protozoos.

50 Dentro del alcance de la presente invención, los cultivos diana y/o plantas útiles que se han de proteger comprenden normalmente cultivos perennes y anuales tales como plantas de bayas, por ejemplo, moras, arándanos azules, arándanos rojos, frambuesas y frutillas; cereales, por ejemplo, cebada, maíz, mijo, avena, arroz, centeno, sorgo, triticale y trigo; plantas que producen fibra, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute y sisal; cultivos de campo, por ejemplo, azúcar y remolacha forrajera, café, lúpulos, mostaza, colza oleaginosa (canola), amapola, caña de azúcar, girasol, té y tabaco; árboles frutales, por ejemplo, los que producen manzana, damasco, palta, banana, cereza, cítricos, nectarina, durazno, pera y ciruela; pastos, por ejemplo, grama común, pasto azul, *Agrostis ophiuroides*, festuca, *Lolium*, pasto de San Agustín y pasto Zoysia; hierbas tales como albahaca, borraja, ciboulette, cilantro, lavanda, apio de monte, menta, orégano, perejil, romero, salvia y tomillo; legumbres, por ejemplo, porotos, lentejas, arvejas y soja; frutos secos, por ejemplo, almendra, castaña de cajú, cacahuete, avellana, maní, pacana, pistacho y nuez; palmeras, por ejemplo, palmera oleaginosa; plantas ornamentales, por ejemplo, flores, arbustos y árboles; otros árboles, por ejemplo, de cacao, coco, oliva y caucho; hortalizas, por ejemplo, espárragos, berenjena,
 55
 60

brócoli, repollo, zanahoria, pepino, ajo, lechuga, zapallito, melón, quingombó, cebolla, pimiento, papa, calabaza, ruibarbo, espinaca y tomate; y uvas, por ejemplo.

- Las plantas útiles y/o cultivos diana de acuerdo con la invención incluyen variedades convencionales, así como también variedades mejoradas o modificadas genéticamente tales como, por ejemplo, variedades resistentes a insectos (p. ej., variedades Bt. y VIP), así como también resistentes a enfermedades, tolerantes a herbicidas (p. ej., variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®) y tolerantes a nematodos. A modo de ejemplo, las variedades de cultivos mejoradas o modificadas genéticamente adecuadas incluyen las variedades del algodón Stoneville 5599BR y Stoneville 4892BR.
- Se debe sobreentender que la expresión "plantas útiles" y/o "cultivos diana" también incluye las plantas útiles que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas, tales como bromoxinilo, o a clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo, primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enolpiroil-shikimato-3-fosfato sintasa), inhibidores de GS (glutamina-sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de cultivo selectivo o de ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (canola). Los ejemplos de cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.
- Se debe sobreentender que la expresión "plantas útiles" y/o "cultivos diana" incluye aquellos que son resistentes por naturaleza o se han modificado para que sean resistentes a insectos dañinos. Esto incluye plantas que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, por ejemplo, para que sean capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias productoras de toxinas. Los ejemplos de toxinas que pueden ser expresadas incluyen δ-endotoxinas, proteínas insecticidas vegetativas (Vip), proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, y toxinas producidas por escorpiones, arácnidos, avispas y hongos. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que exprese la toxina de *Bacillus thuringiensis* es el maíz Bt KnockOut® (Syngenta Seeds). Un ejemplo de un cultivo que comprende más de un gen que codifica la resistencia a los insecticidas y, por tanto, expresa más de una toxina es VipCot® (Syngenta Seeds). Los cultivos o el material seminal de estos también pueden ser resistentes a múltiples tipos de plagas (los denominados eventos transgénicos apilados cuando se crean mediante modificación genética). Por ejemplo, una planta puede tener la capacidad de expresar una proteína insecticida a la vez que es tolerante a herbicidas, por ejemplo, Herculex I® (Dow AgroSciences, Pioneer Hi-Bred International).
- Se debe sobreentender que la expresión "plantas útiles" y/o "cultivos diana" también incluye las plantas útiles que se han transformado utilizando técnicas de ADN recombinante, las cuales son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas con una acción selectiva tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP, remítase, p. ej., a EP-A-0 392 225). Algunos ejemplos de estas sustancias antipatógenas y de plantas transgénicas capaces de sintetizar estas sustancias antipatógenas se describen, por ejemplo, en EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los expertos en la técnica generalmente conocen los métodos para producir tales plantas transgénicas y estos se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.
- Las toxinas que pueden ser expresadas por plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis* tales como δ-endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas de plantas tales como lectinas de arvejas, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinas tales como inhibidores de la tripsina, inhibidores de la serin proteasa, inhibidores de la patatina, cistatina, papaína; proteínas que desactivan ribosomas (RIP, por sus siglas en inglés) tales como ricina, RIP del maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas que participan en el metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroidoxidasa, ecdiesteroide-UDP-glucosiltransferasa, colesterol-oxidases, inhibidores de la ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de los canales iónicos tales como los bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas y glucanasas.
- Además, en el contexto de la presente invención, se debe sobreentender que las δ-endotoxinas son, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de manera recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de estas proteínas (remítase, por ejemplo, al documento WO 02/15701). Existe constancia de toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos

de la toxina de origen natural. En estos reemplazos de aminoácidos, se insertan preferentemente en la toxina secuencias de reconocimiento de proteasas no naturales, tales como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, se inserta una secuencia de reconocimiento de la catepsina G en una toxina Cry3A (remitase a WO03/018810).

5 Se describen más ejemplos de tales toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas, por ejemplo, en EP-A-0 374 753, WO93/07278, WO95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO03/052073.

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

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

Existe constancia de plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas se pueden adquirir de proveedores comerciales. Algunos ejemplos

15 de estas plantas son: YieldGard® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Ab y una toxina Cry3Bb1); Starlink® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfinotricina-N-acetyltransferasa (PAT, por sus siglas en inglés) para obtener tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad del algodón que 20 expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedad del algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad del algodón que expresa una toxina Cry1Ac y una toxina Cry2Ab); VipCot® (variedad del algodón que expresa una toxina Vip3A y una toxina Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de la papa que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo de tolerancia al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del gusano barrenador del maíz (CB, por sus siglas en inglés) Bt11) y Protecta®.

25 Otros ejemplos de tales cultivos transgénicos son:

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

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

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

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

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

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

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

Bacillus thuringiensis subsp.kurstaki, la cual proporciona tolerancia a determinados lepidópteros, incluido el gusano barrenador del maíz europeo.

El término "emplazamiento", tal como se utiliza en la presente, se refiere a campos en los cuales o sobre los cuales crecen las plantas, o donde se siembran semillas de plantas cultivadas o donde se colocarán semillas en el suelo.

5 Este término incluye el suelo, las semillas y las plántulas, así como también la vegetación establecida.

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

Se sobreentenderá que la expresión "material de propagación vegetal" se refiere a partes generativas de la planta, tales como las semillas, las cuales se pueden emplear para la multiplicación de esta última, y a material vegetativo, 10 tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo, papas. Se pueden mencionar, por ejemplo, semillas (en el sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También se pueden mencionar plantas germinadas y plantas jóvenes que se van a trasplantar después de que germinen o después de que emergan del suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes de trasplantarlas mediante un tratamiento total o parcial de inmersión. Preferentemente, se sobreentenderá que el "material de propagación vegetal" se refiere a las semillas.

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear en una forma no modificada o, preferentemente, junto con adyuvantes empleados convencionalmente en el campo de la formulación. Con este fin, se pueden formular convenientemente de una forma conocida para obtener concentrados emulsionables, pastas que se pueden aplicar 20 como recubrimiento, soluciones o suspensiones diluyibles o que se pueden pulverizar directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, materiales granulados y también encapsulaciones, p. ej., en sustancias poliméricas. Al igual que para el tipo de composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias predominantes. Las composiciones también pueden contener otros 25 adyuvantes tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o adherentes, así como fertilizantes, dadores de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

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

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

Los polvos humectables se presentan en forma de partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otros portadores líquidos. Las partículas contienen el principio activo retenido en una matriz sólida. Las matrices sólidas típicas incluyen tierra de fuller, arcillas caoliníticas, sílices y otros sólidos orgánicos o inorgánicos 40 fácilmente humectables. Los polvos humectables normalmente contienen entre un 5% y un 95% del principio activo más una pequeña cantidad del agente humectante, dispersante o emulsionante.

Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua u otro líquido, y pueden constar únicamente del compuesto activo con un agente emulsionante líquido o sólido, o también pueden 45 contener un portador líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros disolventes orgánicos no volátiles. Cuando se utilizan, estos concentrados se dispersan en agua u otro líquido y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se desee tratar. La cantidad de principio activo puede variar entre un 0.5% y un 95% del concentrado.

Las formulaciones granulares incluyen tanto extrudados como partículas relativamente gruesas y se aplican 50 comúnmente sin dilución a la zona en la que se requiere el tratamiento. Los portadores típicos para formulaciones granulares incluyen arena, tierra de fuller, arcilla atapulgítica, arcillas bentoníticas, arcilla montmorillonítica, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, piedra pómez, pirofilita, caolín, dolomita, escayola, harina de madera, mazorcas de maíz molidas, cáscara de maní molida, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesia, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben el compuesto activo o que pueden recubrirse con este. Las formulaciones granulares normalmente contienen entre un 5% y un 55 25% de principios activos que pueden incluir agentes tensioactivos tales como naftas aromáticas pesadas, querósén y otras fracciones de petróleo o aceites vegetales; y/o adherentes tales como dextrinas, pegamento o resinas

sintéticas.

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

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

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

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

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

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

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

Otros adyuvantes utilizados comúnmente en composiciones agrícolas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, modificadores de las microgotas de los aerosoles,

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

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

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

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

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en forma de composiciones (fungicidas) para el control o la protección contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido como los definidos anteriormente, en forma libre o en forma 25 salina útil desde un punto de vista agroquímico, y al menos uno de los adyuvantes mencionados anteriormente.

30 Por lo tanto, la invención proporciona una composición, preferentemente una composición fungicida, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), un portador aceptable en agricultura y opcionalmente un adyuvante. Un portador agrícola aceptable es, por ejemplo, un portador que sea adecuado para el uso agrícola. Los portadores agrícolas son muy conocidos en la técnica. Preferentemente, dicha composición puede comprender al menos uno o más compuestos activos como pesticidas, por ejemplo, un principio activo fungicida adicional además del compuesto 35 de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) puede ser el único principio activo de una composición o puede estar mezclado con uno o más principios activos adicionales tales como un pesticida, fungicida, compuesto sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento vegetal, cuando proceda. En algunos casos, un principio activo adicional puede producir actividades 40 sinérgicas inesperadas.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados incluyen los siguientes: 1,2,4-tiadiazoles, 2,6-dinitroanilinas, acilaninas, compuestos nitrogenados alifáticos, amidinas, aminopirimidinoles, anilidas, anilinopirimidinas, antraquinonas, antibióticos, cetonas aril fenílicas, benzamidas, bencenosulfonamidas, bencimidazoles, benzotiazoles, benzotiodiazoles, benzotiofenos, benzoilpiridinas, benztiadiazoles, bencilcarbamatos, butilaminas, carbamatos, carboxamidas, carpropamidas, cloronitrilos, amidas del ácido cinámico, compuestos que 45 contienen cobre, cianoacetamidoximas, cianoacrilatos, cianoimidazoles, cianometilenotiazolidinas, dicarbonitrilos, dicarboxamidas, dicarboximidas, dimetilsulfamatos, carbonatos de dinitrofenol, dinitrofenilo, crotonatos de dinitrofenilo, fosfatos de difenilo, compuestos de tipo ditiino, ditiocarbamatos, ditioéteres, ditiolanes, carboxamidas de etilaminotiazol, etilfosfonatos, carboxamidas de furano, glucopiranósilos, glucopiranoxilos, glutaronitrilos, guanidinas, 50 herbicidas/reguladores del crecimiento vegetal, antibióticos hexopiranóslicos, hidroxí(2-amino)pirimidinas, hidroxianilidas, hidroxiisoxazoles, imidazoles, imidazolinonas, insecticidas/reguladores del crecimiento vegetal, isobenzofuranonas, isoxazolidinilpiridinas, isoxazolinas, maleimidas, amidas del ácido mandélico, derivados de mectina, morfolinas, norfolinas, carbamatos de *n*-fenilo, compuestos orgánicos de estaño, carboxamidas de oxatiína, oxazoles, oxazolidinodionas, fenoles, fenoxiquinolinas, fenilacetamidas, fenilamidas, fenilbenzamidas, amidas de 55 feniloxoetiltiofenos, fenilpirroles, fenilureas, fosforotiolatos, ácidos fosforosos, ácidos ftalámicos, ftalimidas, picolinamidas, piperazinas, piperidinas, extractos vegetales, polioxinas, propionamidas, ftalimidas, pirazol-4-carboxamidas, pirazolinonas, piridazinonas, piridinas, piridinocarboxamidas, piridiniletilbenzamidas, pirimidinaminas, pirimidinas, pirimidinaminas, pirimidionhidazona, pirrolidinas, pirrolquinolinonas, quinazolinonas, quinolinas, derivados de quinolina, ácidos quinolino-7-carboxílicos, quinoxalinas, espirocetalaminas, estrobilurinas, sulfamoides, sulfamidas, tetrazoliloximas, tiadiazinas, carboxamidas de tiadiazol, carboxanidas de tiazol, tiocianatos, carboxamidas de tiofeno, toluamidas, triazinas, triazobentiazoles, triazoles, triazoltionas, triazolopirimidilamina, carbamatos de valinamida, metilfosfonatos de amonio, compuestos que contienen arsénico, bencimidazolilcarbamatos, carbonitrilos, carboxanilidas, carboximidamidas, fenilamidas carboxílicas, difenilpiridinas, furanilidas, carboxamidas de hidrazina, acetatos de imidazolina, isoftalatos, isoxazolonas, sales de mercurio, 60 compuestos orgánicos de mercurio, fosfatos orgánicos, oxazolidinodionas, pentilsulfonilbencenos, fenilbenzamidas,

fosfononato, fosforotioato, piridilcarboxamida, éteres furfural piridílico, éteres metil piridílico, SDHI, tiadiazinonato, tiazolidinas.

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

5 El término "controlar" o "prevenir" se refiere a reducir la infestación por parte de insectos o microorganismos fitopatógenos o responsables de la descomposición, u organismos potencialmente dañinos para el ser humano, especialmente organismos fúngicos, hasta un nivel tal que se demuestra una mejora.

10 Un método preferido para controlar o prevenir una infestación de plantas de cultivo por parte de microorganismos fitopatógenos, especialmente organismos fúngicos, o insectos que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I) o una composición agroquímica que contenga al menos uno de dichos compuestos, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del patógeno o insecto correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula (I) también se pueden infiltrar en la planta a través de las raíces mediante la tierra (acción sistémica) empapando el emplazamiento de la planta con una formulación líquida o aplicando los compuestos en forma sólida a la tierra, p. ej., en forma granular (aplicación en la tierra). En 15 cultivos de arrozales, estos granulados se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden aplicar a las semillas (recubrimiento) impregnando las semillas o los tubérculos con una formulación líquida del fungicida o recubriendo con una formulación sólida.

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

25 Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente, por ejemplo, mediante pulverización, atomización, espolvoreación, con cepillo, revestimiento, dispersión o vertido, que deben seleccionarse para adecuarse a los fines deseados de las circunstancias predominantes, y el uso de las composiciones para controlar las plagas del tipo mencionado 30 anteriormente son otros objetos de la invención. Las tasas habituales de concentración se encuentran entre 0.1 y 1000 ppm, preferentemente entre 0.1 y 500 ppm, de principio activo. La tasa de aplicación por hectárea está comprendida preferentemente entre 1 g y 2000 g de principio activo por hectárea, más preferentemente entre 10 y 35 1000 g/ha, de la manera más preferida entre 10 y 600 g/ha. Cuando se emplea como un agente para empapar las semillas, las dosis convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas.

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

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

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

50 Estas composiciones se pueden producir empleando métodos convencionales, p. ej., mezclando los principios activos con materiales inertes de formulación adecuados (diluyentes, disolventes, rellenos y opcionalmente otros ingredientes de formulación tales como surfactantes, biocidas, anticongelantes, adherentes, espesantes y compuestos que proporcionen efectos adyuvantes). Cuando se desee obtener una eficacia de duración prolongada, también se pueden emplear formulaciones de liberación lenta convencionales. En particular, las formulaciones que se van a aplicar en formas de pulverización, tales como los concentrados dispersables en agua (p. ej., CE, CS, CD,

DO, SE, EAg, EAc y similares), gránulos y polvos humectables, pueden contener surfactantes tales como agentes humectantes y dispersantes y otros compuestos que proporcionen efectos adyuvantes, p. ej., el producto de condensación del formaldehído con naftalenosulfonato, un alquilarilsulfonato, un ligninosulfonato, un sulfato de alquilo graso, alquilfenol etoxilado y un alcohol graso etoxilado.

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

10 En general, las formulaciones incluyen de un 0.01 a un 90% en peso de agente activo, de un 0 a un 20% de tensioactivo aceptable en agricultura y de un 10 a un 99.99% de material o materiales inertes y adyuvantes de formulación sólidos o líquidos, estando constituido el agente activo por al menos el compuesto de fórmula (I) junto con los componentes (B) y (C), y opcionalmente otros agentes activos, particularmente microbicidas, conservantes o similares. Las formas concentradas de las composiciones contienen generalmente entre aproximadamente un 2 y un 15 80%, preferentemente entre aproximadamente un 5 y un 70% en peso de agente activo. Las formas de aplicación de la formulación pueden contener, por ejemplo, entre un 0.01 y un 20% en peso, preferentemente entre un 0.01 y un 5% en peso de agente activo. Aunque los productos comerciales se formularán preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

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

EJEMPLOS

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

En toda esta descripción, las temperaturas se proporcionan en grados Celsius y "p.f." quiere decir punto de fusión. LC/MS quiere decir cromatografía líquida/espectroscopía de masas, y la descripción del equipo y los métodos es:

30 Método G:

35 Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 50 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acuity de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna, detector de haz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH, gradiente: 10-100% de B en 1.2 min; flujo (ml/min) 0.85

Método H:

40 Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 50 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acuity de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna, detector de haz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH, gradiente: 10-100% de B en 2.7 min; flujo (ml/min) 0.85

Método W:

45 Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas (ACQUITY UPLC) de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.0 kV, cono: 30 V, extractor: 3.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 400 °C, flujo de gas del cono: 60 l/h, flujo del gas de desolvatación: 700 l/h; intervalo de masas: de 140 a 800 Da), intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 400) y un UPLC Acuity de Waters: desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua/metanol 9:1, 0.1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo + 0.1% de

ácido fórmico, gradiente: 0-100% de B en 2.5 min; flujo (ml/min) 0.75

Ejemplos de formulaciones

<u>Polvos humectables</u>	a)	b)	c)
principio activo [compuesto de fórmula (I)]	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
éter fenólico del polietilenglicol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2 %	-
ácido silícico muy dispersado	5 %	10 %	10 %
caolín	62 %	27 %	-

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

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

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

Concentrado emulsionable

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

Pueden obtenerse emulsiones de cualquier dilución requerida, que pueden usarse en la protección de plantas, a partir de este concentrado mediante dilución con agua.

<u>Polvos</u>	a)	b)	c)
principio activo [compuesto de fórmula (I)]	5 %	6 %	4 %
talco	95 %	-	-
caolín	-	94 %	-

relleno mineral	-	-	96 %
-----------------	---	---	------

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

Gránulos extrusores

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	15 %
lignosulfonato de sodio	2 %
carboximetilcelulosa	1 %
caolín	82 %

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

Gránulos recubiertos

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

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

Concentrado de suspensión

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

El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada diluyendo con agua.

- 10 Usando tales diluciones, pueden tratarse tanto plantas vivas como material de propagación vegetal y pueden protegerse contra la infestación por parte de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

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

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

5 Suspensión de cápsulas de liberación lenta

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

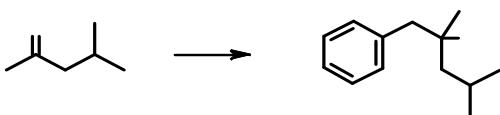
10 Se estabiliza la suspensión de cápsulas obtenida añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de suspensión de cápsulas contiene un 28% de los principios activos. El diámetro medio de las cápsulas es de 8-15 micras.

15 La formulación resultante se aplica a las semillas como una suspensión acuosa en un equipo adecuado para dicho fin.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: Preparación de *N*-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)quinolin-3-carboxamida

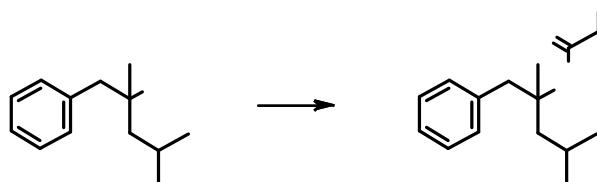
Paso 1: preparación de 2,4-dimetil-1-fenilpentan-2-ol



20 Una solución de 4-metil-2-pantanona (3.0 g, 29.4 mmol) en éter dietílico (25 mL) se añadió gota a gota a cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano (2 M en tetrahidrofurano, 22 mL, 44 mmol) a TA. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 35 °C y se dejó madurar durante 3 h a esta temperatura. Despues de enfriar hasta TA, se añadió HCl acuoso (2 M) a la reacción y la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.34 (m, 5H), 2.65-2.85 (m, 2H), 1.81-1.99 (m, 1H), 1.42 (dd, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (dd, 6H).

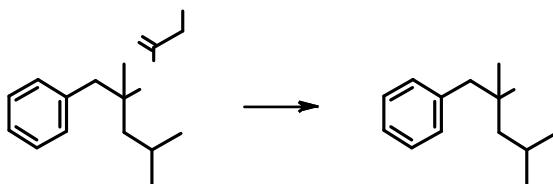
Paso 2: preparación de *N*-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-2-cloroacetamida



30 A una solución de 2,4-dimetil-1-fenilpentan-2-ol (3.6 g, 19 mmol) y cloroacetónitrido (2.4 mL, 37 mmol) en ácido acético (11 mL) enfriada hasta 0-5 °C se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3.1 mL, 56 mmol). La suspensión densa resultante se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 3 h a esta temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.34 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.13 (s a, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.21 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.54 (dd, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.96 (dd, 6H).

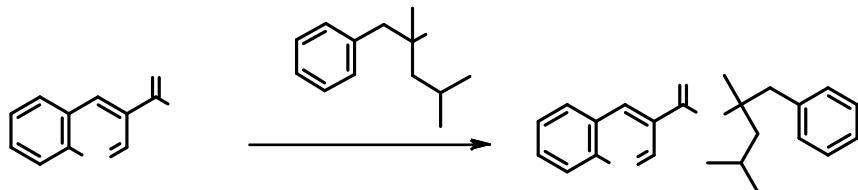
Paso 3: preparación de 2,4-dimetil-1-fenilpentan-2-amina



Una solución de *N*-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-2-cloroacetamida (3.0 g, 11.2 mmol), ácido acético (3.9 mL, 67 mmol) y tiourea (1.02 g, 13.4 mmol) en etanol (30 mL) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 18 h a esta temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C, se diluyó con HCl acuoso (0.5 M) y se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se lavó con acetato de etilo; a continuación la fase acuosa se basificó con NaOH 4 M y se extrajo con *n*-hexanos. La fase de *n*-hexanos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón claro.

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.34 (m, 5H), 2.59-2.71 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 1H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s a, 2H), 0.98 (dd, 6H).

10 Paso 4: preparación de *N*-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)quinolin-3-carboxamida

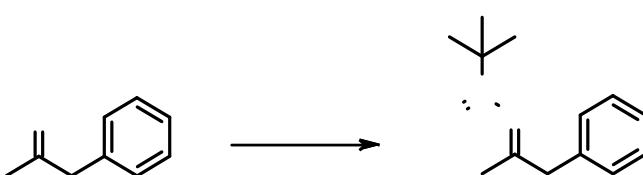


A una solución del ácido quinolin-3-carboxílico (0.20 g, 1.15 mmol), 2,4-dimetil-1-fenilpentan-2-amina (0.22 g, 1.15 mmol), trietilamina (0.14 g, 1.4 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.16 g, 1.15 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 mL), se añadió *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida HCl (0.22 g, 1.15 mmol) a TA y la solución resultante se dejó madurar durante 18 h a 20 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 121 °C.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.46 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.17 (dd, 1H), 1.84-1.99 (m, 1H), 1.67 (dd, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.02 (d, 6H).

Ejemplo 2: Preparación de *N*-(1-bencil-1,3-dimetilbut-3-enil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida

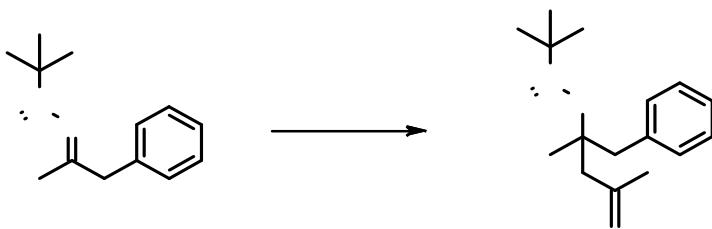
Paso 1: preparación de 2-metil-*N*-(1-metil-2-feniletiliden)propan-2-sulfonamida



25 Se disolvió 1-fenilpropan-2-ona (8.30 g, 61.9 mmol) en tetrahidrofurano (75 mL), se añadió secuencialmente etóxido de titanio (IV) (32.6 g, 92.8 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfonamida (7.50 g, 61.9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C. Despues de agitar durante 2 h a 60 °C, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con NaHCO₃ acuoso. La mezcla resultante se filtró y la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se extrajeron con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (pureza > 80%, relación de isómeros *cis-trans* de aprox. 4:1), el cual se utilizó como tal para el paso siguiente.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isómero mayoritario) δ 7.17-7.43 (m, 5H), 3.72 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)

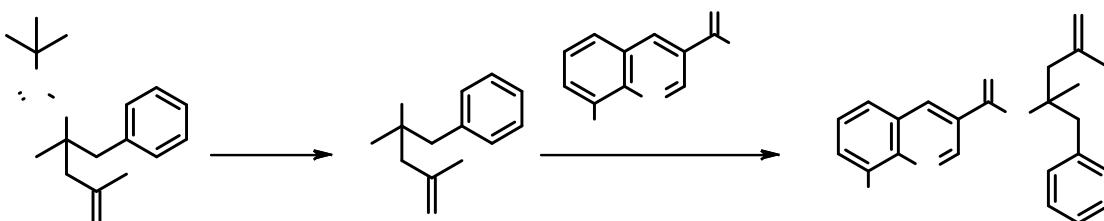
Paso 2: preparación de *N*-(1-bencil-1,3-dimetilbut-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfonamida



Una solución de 2-metil-N-(1-metil-2-feniletiliden)propan-2-sulfinamida cruda (80% de pureza, 7.4 g, 24.9 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió lentamente a una solución que se adquirió de proveedores comerciales de cloruro de 2-metilalilmagnesio en THF (0.5 M, 75 mL, 37.4 mmol) mantenida a -50 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 20 °C durante 4 h y se agitó durante toda la noche a 20 °C. A continuación, se añadió una solución saturada de NH₄Cl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros.

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isómero mayoritario) δ 6.94-7.18 (m, 5H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (s, 9H).

10 Paso 3: preparación de N-(1-bencil-1,3-dimetilbut-3-enil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida



15 A una solución enfriada con hielo de N-(1-bencil-1,3-dimetilbut-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5.2 g, 15.9 mmol) en metanol (16 mL), se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 6 mL, 24 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 0 – 5°C. A continuación, se eliminaron todos los componentes volátiles al vacío para proporcionar un residuo pegajoso de color marrón, el cual se lavó disgregándolo con una mezcla de éter dietílico/heptanos. El sólido de color marrón claro resultante se secó al vacío y se utilizó como tal en el paso siguiente.

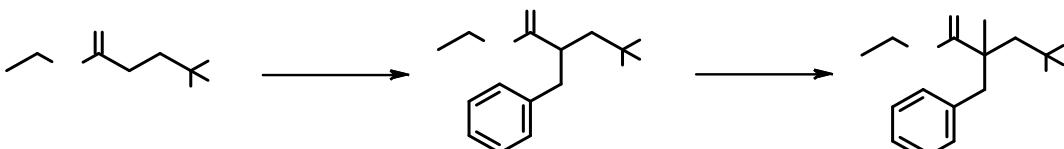
20 Una parte de la sal de tipo clorhidrato sólida obtenida anteriormente (2 g, 8.0 mmol) se suspendió en diclorometano (40 mL) y se añadió secuencialmente a temperatura ambiente ácido 8-fluoroquinolin-3-carboxílico (1.68 g, 8.8 mmol), trietilamina (2.8 mL, 19.9 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1.2 g, 8.8 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida-HCl (1.72 g, 8.8 mmol). La mezcla resultante se dejó madurar durante 2 h a 20 °C. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 115-117 °C.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11-9.26 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45-7.64 (m, 2H), 7.19-7.37 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.08 (dd, 2H), 2.46 (d, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -124.64 (s).

Ejemplo 3: N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida

Paso 1: preparación de 2-bencil-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de etilo



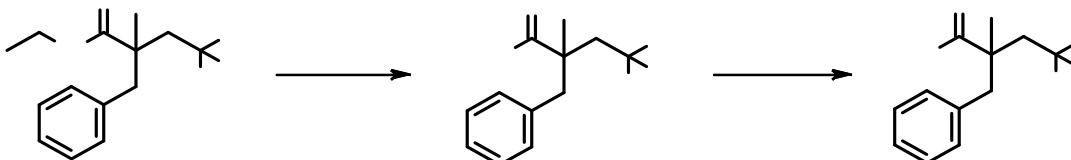
30 Se añadió lentamente *n*-butillitio (2.5 M en hexanos, 100 mL, 248.9 mmol) a una solución de diisopropilamina (35.2 mL, 248.9 mmol) en tetrahidrofurano (400 mL) a -70°C. La solución resultante se dejó madurar durante 30 min a -70 °C y a continuación se añadió 4,4,4-trifluorobutirato de etilo (36 g, 207.4 mmol) gota a gota. La reacción se agitó

durante 2 h a -70 °C, se añadió bromuro de bencilo (43.2 g, 248.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante aprox. 2 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con éter *tert*-butil metílico. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice, el lecho se lavó con ciclohexano:acetato de etilo (2:1) y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar 4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de etilo como un aceite de color naranja claro.

Se añadió *n*-butillitio (2.5 M en hexanos, 99 mL, 247.2 mmol) lentamente a una solución de diisopropilamina (35 mL, 247.2 mmol) en tetrahidrofurano (380 mL) a -70 °C. La solución resultante se dejó madurar durante 30 min a -70 °C y a continuación el producto crudo obtenido anteriormente (49.5 g, 190.2 mmol, diluido con tetrahidrofurano (30 mL)) 5 se añadió lentamente a -70 °C. La solución oscura resultante se agitó durante 2 h a -70 °C antes de añadir yoduro de metilo (13.1 mL, 209.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 20 °C durante aprox. 3 h, a continuación se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter *tert*-butil metílico. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se hizo 10 pasar a través de un lecho corto de gel de sílice, el lecho se lavó con ciclohexano:acetato de etilo (2:1) y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (pureza de aprox. un 80%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.33 (m, 5H), 4.13 (c, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

Paso 2: preparación de 2-bencil-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanamida



Una solución de 2-bencil-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de etilo (25.5 g, 93.0 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) / etanol (45 mL) se trató con NaOH (7.6 g, 186 mmol) a temperatura ambiente, la solución resultante se calentó hasta 90°C y se dejó madurar durante 1 h a 90 °C. Despues de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente un 50% del volumen original. El residuo se diluyó con agua y se lavó con ciclohexano. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl (conc.) con refrigeración de hielo a una temp. < 25 °C y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-bencil-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico como un aceite de color amarillo oscuro.

A una solución del ácido 2-bencil-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico crudo (6.7 g, 27.2 mmol) y dimetilformamida (0.1 mL, 1.4 mmol) en diclorometano (25 mL), se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2.5 mL, 28.6 mmol) a 20 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 20 °C y a continuación se eliminaron todos los componentes volátiles al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (25 mL) y la solución resultante se añadió lentamente a una solución acuosa de amoniaco agitada rápidamente y enfriada con hielo (25% p, 21 mL). La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13-7.44 (m, 5H), 5.42 (s a, 2H), 3.13 (d, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.18 (cd, 1H), 1.33 (s, 3H).

Paso 3: preparación de 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-fenilbutan-2-amina

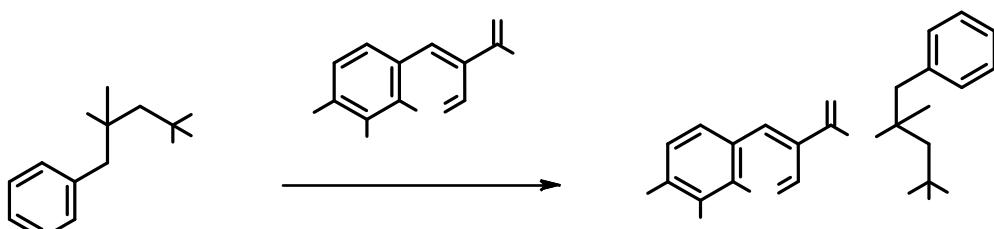


A una solución de 2-bencil-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanamida (6.6 g, 26.9 mmol) en acetonitrilo (25 mL) / agua (25 mL), se añadió diacetoxiyodobenceno (9.73 g, 29.6 mmol) y ácido trifluoroacético (4.6 mL, 59.2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el acetonitrilo al vacío, se ajustó el pH de la emulsión acuosa resultante hasta 1 con HCl concentrado y se lavó con éter

tert-butil metílico. La fase acuosa se basificó hasta un pH de 12 con NaOH (8 M) y se extrajo con éter *tert*-butil metílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.50 (m, 5H), 2.81 (s, 2H), 2.13-2.41 (m, 2H), 1.28 (s, 3H).

- 5 Paso 4: preparación de *N*-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida



A una solución del ácido 7,8-difluoroquinolin-3-carboxílico (0.35 g, 1.67 mmol), 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-fenilbutan-2-amina (0.40 g, 0.84 mmol), trietilamina (0.6 mL, 4.2 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.27 g, 2.0 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida-HCl (0.39 g, 2.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente y a continuación se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 158-160 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.47 (dt, 1H), 7.11-7.38 (m, 5H), 6.14 (s, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.46 (dd, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.58 (cd, 1H), 1.50 (s, 3H).

¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -59.75 (s, 1F), -132.03 (d, 1F), -150.23 (d, 1F).

Ejemplo 4: Preparación de los isómeros individuales:

N[(1*S*)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida y

N[(1*R*)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida

20 La mezcla racémica de *N*-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida se sometió a una resolución quirial mediante cromatografía preparativa de HPLC utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

Método analítico de HPLC:

SFC:Waters Acuity UPC²/QDa

25 Detector de PDA Waters Acuity UPC²

Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® OZ, 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C, fase móvil: A: CO₂ B: iPr, gradiente: 10% de B en 2.8 min

ABPR: 1800 psi

Tasa de flujo: 2.0 mL/min

30 Detección: 233 nm

Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50

Inyección: 1 μL

Método preparativo de HPLC:

35 Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.

Columna: Daicel CHIRALPAK® IF, 5μm, 1.0 cm x 25cm

Fase móvil: TBME/EtOH 98/02

Tasa de flujo: 10 mL/min detección: UV 265 nm

Concentración de la muestra: 165 mg/mL en EE/ACN

Inyección: 30-90 µL, 5-15 mg

Resultados:

Primer enantiómero eluido	Segundo enantiómero eluido
Tiempo de retención (min) ~ 1.05	Tiempo de retención (min) ~ 1.51
Pureza química (% de área a 220 nm) 99	Pureza química (% de área a 220 nm) 99
Exceso enantiomérico (%) > 99	Exceso enantiomérico (%) > 99

- 5 El compuesto con el tiempo de elución de 1.05 minutos es *N*-(*(1R)*-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-38.

El compuesto con el tiempo de elución de 1.51 minutos es *N*-(*(1S)*-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-37.

Ejemplo 5: Preparación de los isómeros individuales:

- 10 *N*-(*(1S)*-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida

N-(*(1R)*-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida

La mezcla racémica de *N*-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida se sometió a una resolución quiral mediante cromatografía preparativa de HPLC utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

- 15 Método analítico de HPLC:

SFC:Waters Acquity UPC²/QDa

Detector de PDA Waters Acquity UPC²

Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® ID, 3µm, 0.3cm x 10 cm, 40 °C

Fase móvil: A: CO₂ B: iPr, gradiente: 15% de B en 2.8 min

- 20 ABPR: 1800 psi

Tasa de flujo: 2.0 mL/min

Detección: 235 nm

Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50

Inyección: 1 µL

- 25 Método preparativo de HPLC:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.

Columna: Daicel CHIRALPAK® IF, 5µm, 1.0 cm x 25cm

Fase móvil: Hept/EtOH 95/05

- 30 Tasa de flujo: 10 mL/min

Detección: UV 265 nm

Concentración de la muestra: 10 mg/mL en MeOH/DCM (1/1)

Inyección: 500 µL

Resultados:

Primer enantiómero eluido	Segundo enantiómero eluido
Tiempo de retención (min) ~ 1.49	Tiempo de retención (min) ~ 1.88
Pureza química (% de área a 235 nm) 99	Pureza química (% de área a 235 nm) 99
Exceso enantiomérico (%) > 99	Exceso enantiomérico (%) > 99

El compuesto con el tiempo de elución de 1.49 minutos es *N*-(1*S*)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-11.

El compuesto con el tiempo de elución de 1.88 minutos es *N*-(1*R*)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-12.

5 Ejemplo 6: Preparación de los isómeros individuales:

N-(1*R*)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida y

N-(1*S*)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida

10 La mezcla racémica de *N*-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida se sometió a una resolución quirala mediante cromatografía preparativa de HPLC utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

Método analítico de HPLC:

SFC:Waters Acquity UPC²/QDa

Detector de PDA Waters Acquity UPC²

Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C

15 Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH, gradiente: 25% de B en 1.8 min

ABPR: 1800 psi

Tasa de flujo: 2.0 mL/min

Detección: 240 nm

Concentración de la muestra: 1 mg/mL en Hept/EtOH 90/10

20 Inyección: 3 µL

Método preparativo de HPLC:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.

Columna: Daicel CHIRALPAK® IE, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm

25 Fase móvil: Hept/EtOH 90/10

Tasa de flujo: 10 mL/min

Detección: UV 265 nm

Concentración de la muestra: 100 mg/mL en MeOH/DCM (1/3) (filtrado)

Inyección: 150 µL - 250 µL

Primer enantiómero eluido	Segundo enantiómero eluido
Tiempo de retención (min) ~ 0.97	Tiempo de retención (min) ~ 1.32
Pureza química (% de área a 240 nm) 99	Pureza química (% de área a 240 nm) 99
Exceso enantiomérico (%) > 99	Exceso enantiomérico (%) > 99

El compuesto con el tiempo de elución de 0.97 minutos es *N*-(*(1S)*-1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-1.

El compuesto con el tiempo de elución de 1.88 minutos es *N*-(*(1R)*-1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-2.

5 Ejemplo 7: Preparación de los isómeros individuales:

N-(*(1R)*-1-bencil-3-fluoro-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida y

N-(*(1S)*-1-bencil-3-fluoro-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida

La mezcla racémica de *N*-(1-bencil-3-fluoro-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida se sometió a una resolución quiral mediante cromatografía preparativa de HPLC utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

10 Método analítico de HPLC:

SFC:Waters Acquity UPC²/QDa

Detector de PDA Waters Acquity UPC²

Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C

15 Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH, gradiente: 30% de B en 1.8 min

ABPR: 1800 psi

Tasa de flujo: 2.0 mL/min

Detección: 230 nm

Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50

20 Inyección: 1 µL

Método preparativo de HPLC:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.

Columna: Daicel CHIRALPAK® IA, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm

25 Fase móvil: Hept/EtOH 90/10

Tasa de flujo: 10 mL/min

Detección: UV 265 nm

Concentración de la muestra: 127 mg/mL en EE

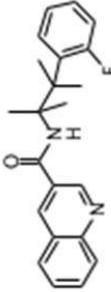
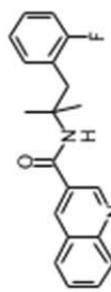
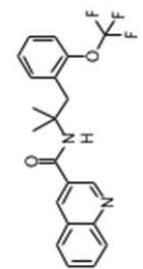
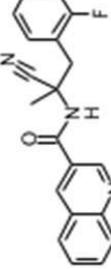
Inyección: 40-160 µL, 5-20 mg

Primer enantiómero eluido	Segundo enantiómero eluido
Tiempo de retención (min) ~ 0.88	Tiempo de retención (min) ~ 1.51
Pureza química (% de área a 235 nm) 99	Pureza química (% de área a 235 nm) 99
Exceso enantiomérico (%) > 99	Exceso enantiomérico (%) > 99

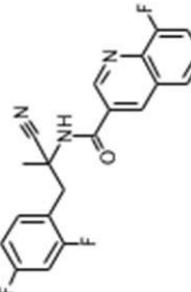
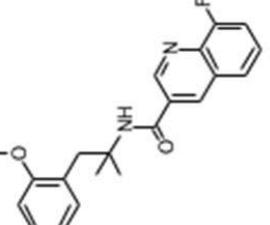
30 El compuesto con el tiempo de elución de 0.88 minutos es *N*-(*(1R)*-1-bencil-3-fluoro-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-23.

El compuesto con el tiempo de elución de 1.51 minutos es *N*-(*(1S)*-1-bencil-3-fluoro-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida, que corresponde al compuesto F-2

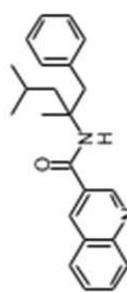
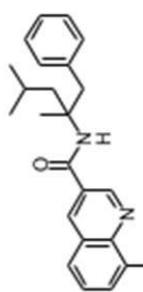
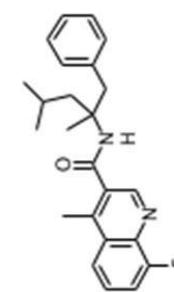
Tabla E: Datos físicos de los compuestos de fórmula (I)

N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-1	<i>N</i> [(2-(2-fluorofenil)-1,1,2-trimetiletil)propil]quinolin-3-carboxamida		1.08	351	G	
E-2	<i>N</i> [(2-(2-fluorofenil)-1,1-dimetiletil)quinolin-3-carboxamida		1.00	323	G	
E-3	<i>N</i> [(1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etiletil]quinolin-3-carboxamida		1.79	389	G	145 - 149
E-4	<i>N</i> [(1-ciano-2-(2-fluorofenil))-1-metiletil]quinolin-3-carboxamida		1.35	334	G	134 - 139

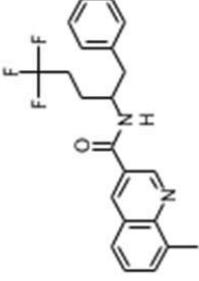
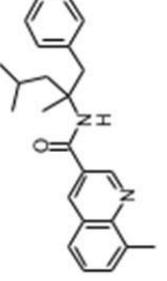
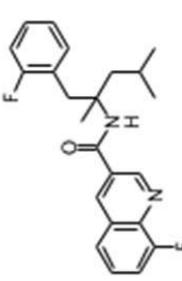
Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-5	<i>N</i> -(1-bencil-1,2-dimethylpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.12	351	G	
E-6	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimethylbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.17	365	H	110 - 112
E-7	<i>N</i> -[2-(4-chlorofenil)-1-ciano-1-metiletil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.51	368	W	

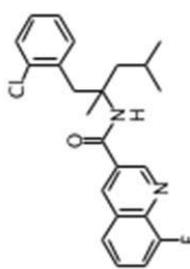
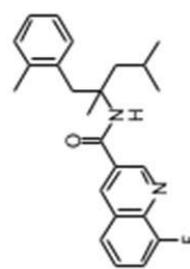
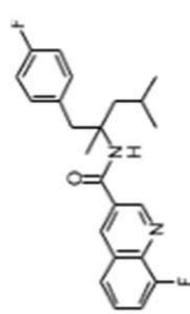
N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimen tal	Método	P.F. °C
E-8	N-[1-ciano-2-(2,4-difluorofenil)-1-metiletil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.43	370	W	
E-9	8-fluoro-N[2-(2-metoxifenil)-1,1-dimetiletil]quinolin-3-carboxamida		1.64	353	W	

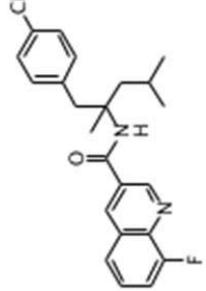
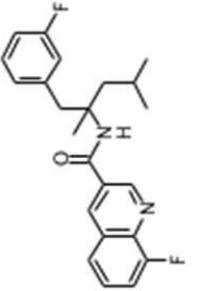
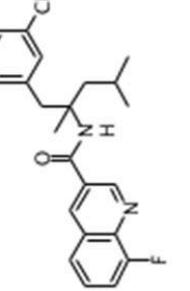
Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-10	<i>N</i> (1-ciano-1-metil-2-feniletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.37	334	W	
E-11	<i>N</i> (1,1-dimetil-2-feniletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.56	323	W	
E-12	<i>N</i> (1-bencil-2,2-dimethylpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.03	351	H	163 - 164

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-13	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)quinolin-3-carboxamida		1.13	347	H	
E-14	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-cloroquinolin-3-carboxamida		1.19	381	H	147 - 148
E-15	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-fluoro-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.14	379	H	92 - 94

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-16	<i>N</i> (1-bencil-4,4,4-trifluorobutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.64	391	H	157 - 161
E-17	<i>N</i> (1-benzoylethyl)-8-chloroquinolin-3-carboxamida		1.75	407	H	163 - 167
E-18	<i>N</i> [2-(2-clorofenil)-1-ciano-1-metiletil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		0.96	368-370	G	198 - 203

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-19	<i>N</i> -(1-bencil-4,4,4-trifluorobutil)-8-metilquinolin-3-carboxamida		1.79	387	H	158 - 161
E-20	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimethylbutil)-8-metilquinolin-3-carboxamida		1.24	361	H	132 - 133
E-21	8-fluoro- <i>N</i> [(2-fluorofenil)metil]-1,3-dimetilbutilquinolin-3-carboxamida		1.16	383	G	105 - 106

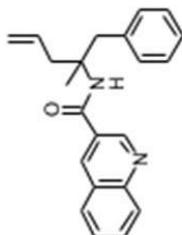
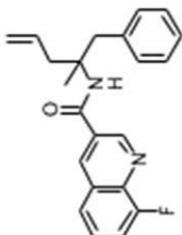
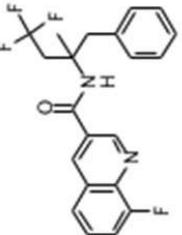
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] ₊ experimental	Método	P.F. °C
E-22	N[1-[2-clorofenil]metil]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.21	399-401	G	109 - 110
E-23	N[1,3-dimetil-1-(o-tolilmetil)butil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.19	379	G	125 - 126
E-24	8-fluoro-N[1-[(4-fluorofenil)metil]-1,3-dimetilbutil]quinolin-3-carboxamida		1.15	383	G	38 - 39

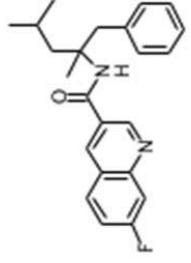
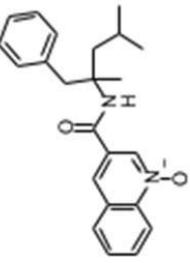
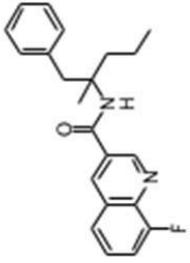
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-25	N[1-[(4-clorofenil)metil]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.21	399-401	G	57 - 59
E-26	8-fluoro-N[1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetilbutil]quinolin-3-carboxamida		1.15	383	G	45 - 47
E-27	N[1-[(3-clorofenil)metil]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.20	399-401	G	41 - 42

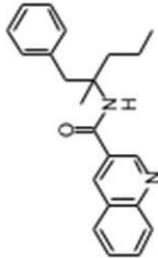
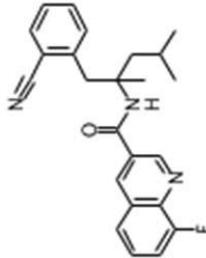
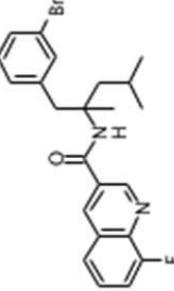
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{expimen} tal	Método	P.F. °C
E-28	N-(1-bencil-3,3-dimethylbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.10	365	G	178 - 180
E-29	N-(1-bencil-3-metilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.07	351	G	136-139
E-30	N-(1-bencil-3,3,3-trifluoropropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		0.98	377	G	140 - 142

N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-31	<i>N</i> [1-(3-dimetil-1-(<i>p</i> -tolilmetil)butil]-1-(8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.21	379	G	116 - 118
E-32	<i>N</i> [1-[(4-cianofenil)metyl]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.10	390	G	67 - 69
E-33	<i>N</i> [1-(3-dimetil-1-(<i>m</i> -tolilmetil)butil]-1-(8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.20	379	G	94 - 96

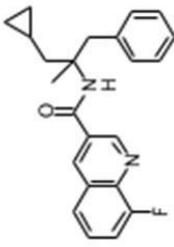
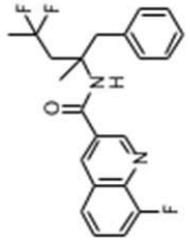
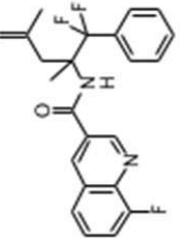
N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-34	<i>N</i> -(1-bencil-1,3,3-trimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.19	379	G	48 - 50
E-35	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbut-3-enil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.12	363	G	115 - 117
E-36	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbut-3-enil)quinolin-3-carboxamida		1.11	345	G	99 - 103

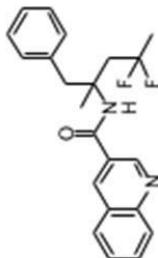
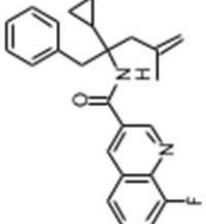
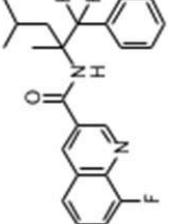
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-37	N-(1-bencil-1-metilbut-3-enil)quinolin-3-carboxamida		1.07	331	G	
E-38	N-(1-bencil-1-metilbut-3-enil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.08	349	G	
E-39	N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.06	391	G	158 - 160

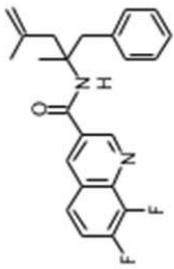
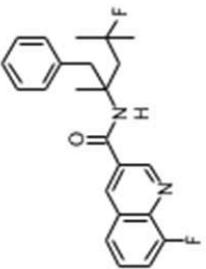
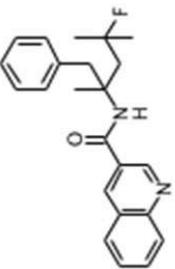
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-40	N-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-7-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.15	365	G	142 - 144
E-41	N-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-1-oxidoquinolin-1-i-o-3-carboxamida		1.06	363	G	
E-42	N-(1-bencil-1-metilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.12	351	G	

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-43	<i>N</i> (1-bencil-1-metilbutil)quinolin-3-carboxamida		1.10	333	G	
E-44	<i>N</i> [1-[2-cianofenil]metil]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.10	390	G	43 - 44
E-45	<i>N</i> [1-[3-bromofenil]metil]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.22	443-445	G	87 - 89

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t. (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-46	<i>N</i> [(3-cianofenil)metil]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.10	390	G	45 - 46
E-47	<i>N</i> [(1-bencil-1-metil-2-(1-meticiclopropil)etil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.16	377	G	126 - 129
E-48	<i>N</i> (1-bencil-1,3-dimetilbutil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.19	383	G	114 - 116

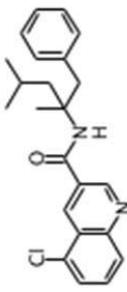
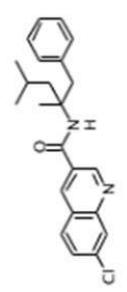
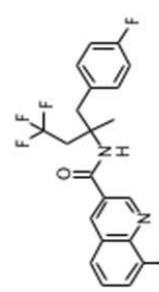
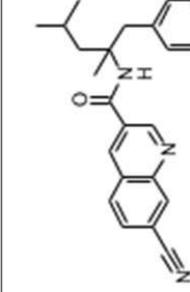
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	<i>t</i> _r (min)	[M+H] _{expimen tal}	Método	P.F. °C
E-49	<i>N</i> (1-bencil-2-ciclopropil-1-metiletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.11	363	G	
E-50	<i>N</i> (1-benyl-3,3-difluoro-1-methylbutyl)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.06	387	G	
E-51	<i>N</i> [1-(difluorofenil)metil]-1,3-dimetilbut-3-enil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.11	399	G	

N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-52	N-(1-bencil-3,3-difluoro-1-metilbutil)quinolin-3-carboxamida		1.05	369	G	131 - 133
E-53	N-(1-bencil-1-ciclopropil-3-metilbut-3-enil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		2.01	389	H	
E-54	N-[1-[difluoro(fenil)metyl]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.15	401	G	

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{expimen} tal	Método	P.F. °C
E-55	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbut-3-enil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.16	381	G	94 - 96
E-56	<i>N</i> -(1-benciloxy-3-fluoro-1,3-dimetilbutil)quinolin-8-carboxamida		1.08	383	G	
E-57	<i>N</i> -(1-benciloxy-3-fluoro-1,3-dimetilbutil)quinolin-3-carboxamida		1.07	365	G	

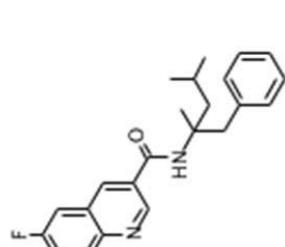
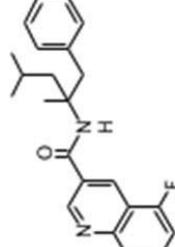
N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-58	<i>N</i> -(1-bencil-3-hidroxi-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.02	381	G	
E-59	<i>N</i> [(1-[difluorofenil]metil)-1,3-dimetilbutil]quinolin-3-carboxamida		1.12	383	G	
E-60	<i>N</i> -(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-cloroquinolin-3-carboxamida		1.11	408	G	141 - 144

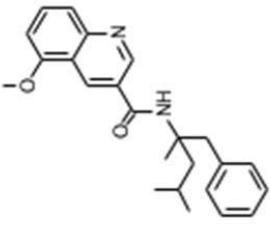
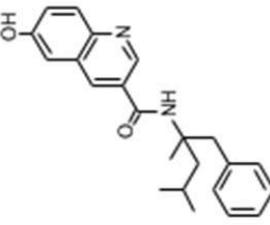
N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-61	N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-metilquinolin-3-carboxamida		1.14	387	G	120 - 123
E-62	N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-cianoquinolin-3-carboxamida		1.06	398	G	175 - 179
E-63	N-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-6-metoxiquinolin-3-carboxamida		1.13	377	G	102 - 105

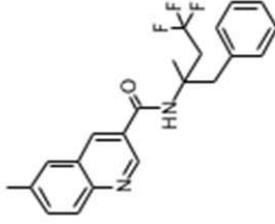
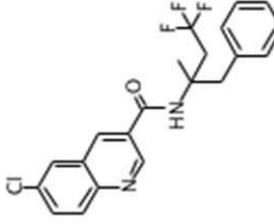
Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-64	<i>N</i> (1-bencil-1,3-dimethylbutyl)-5-cloroquinolin-3-carboxamida		1.23	381-383	G	50 - 60
E-65	<i>N</i> (1-benzoylethyl)-7-chloroquinolin-3-carboxamida		1.22	381-383	G	172 - 174
E-66	8-fluoro- <i>N</i> [(3,3,3-trifluoro-1-[(4-fluorophenyl)methyl]methyl)propyl]quinolin-3-carboxamida		1.07	409	G	146 - 147
E-67	<i>N</i> (1-benzoylethyl)-7-cianoquinolin-3-carboxamida		1.14	372	G	170 - 172

N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{exp}	Método	P.F. °C
E-68	<i>N</i> -(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-5-cloroquinolin-3-carboxamida		1.14	407-409	G	85 - 88
E-69	<i>N</i> -(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7-cloroquinolin-3-carboxamida		1.14	407-409	G	174 - 176
E-70	<i>N</i> -(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7-cianoquinolin-3-carboxamida		1.06	398	G	172 - 174

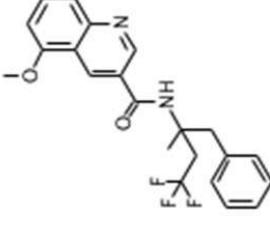
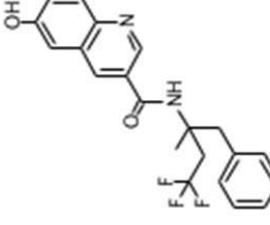
N. ^o	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{exp} erimental	Método	P.F. °C
E-71	N-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-6-metilquinolin-3-carboxamida		1.87	361	W	
E-72	N-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-7-metilquinolin-3-carboxamida		1.84	361	W	

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-73	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-6-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.86	365	W	
E-74	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-5-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.89	365	W	

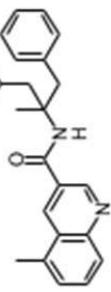
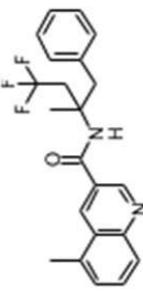
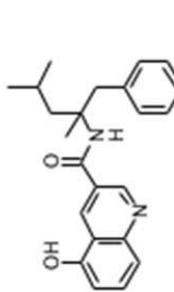
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{expimen} tal	Método	P.F. °C
E-75	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-5-metoxiquinolin-3-carboxamida		1.82	377	W	
E-76	<i>N</i> -(1-benzyloxy-2,2-dimethylpropyl)-6-hidroxiquinolin-3-carboxamida		1.52	363	W	

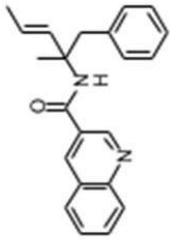
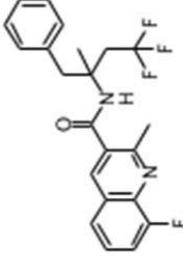
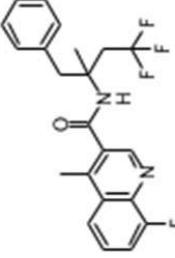
Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{exp}	Método	P.F. °C
E-77	<i>N</i> -(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-6-metilquinolin-3-carboxamida		1.70	387	W	
E-78	<i>N</i> -(1-benzoxy-3,3,3-trifluoropropyl)-6-chloroquinolin-3-carboxamida		1.81	407	W	

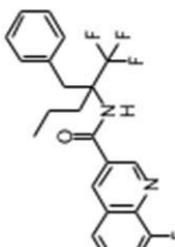
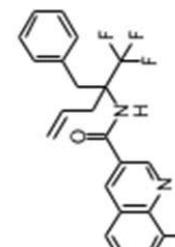
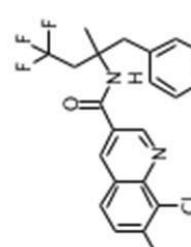
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-79	<i>N</i> -(1-bencil-3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7-metilquinolin-3-carboxamida		1.68	387	W	
E-80	<i>N</i> -(1-bencil-3,3-trifluoro-1-metilpropil)-5-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.72	391	W	

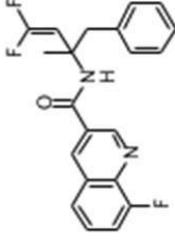
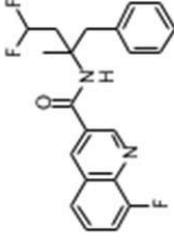
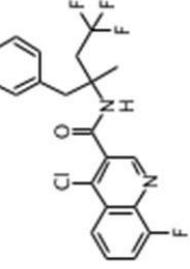
Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-81	<i>N</i> (1-bencil-3,3-trifluoro-1-metilpropil)propilmetoxiquinolin-3-carboxamida		1.66	403	W	
E-82	<i>N</i> (1-benzoylethyl)-3,3-trifluoro-1-methylpropyl quinolin-6-hydroxymethylcarboxamide		1.37	389	W	

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-83	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-6-cloroquinolin-3-carboxamida		1.98	381	W	
E-84	<i>N</i> -(1-benzoylethyl)-3,3-trifluoro-1-metilpropilo)-6-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.69	391	W	

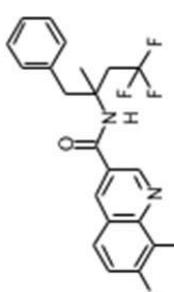
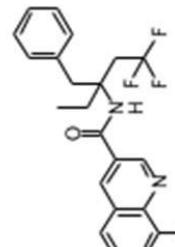
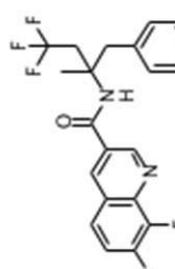
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-85	N-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-5-metiquinolin-3-carboxamida		1.17	361	G	79 - 81
E-86	N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-5-metiquinolin-3-carboxamida		1.09	387	G	101 - 103
E-87	N-(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-5-hidroxiquinolin-3-carboxamida		1.01	363	G	90 - 95

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-88	<i>N</i> [(E)-1-bencil-1-metilbut-2-enyl]quinolin-3-carboxamida		1.05	331	G	
E-89	<i>N</i> (1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxamida		1.09	405	G	
E-90	<i>N</i> (1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-fluoro-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.08	404	G	154 - 158

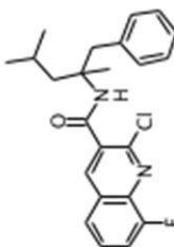
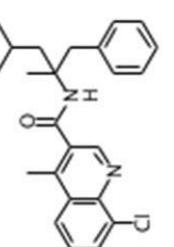
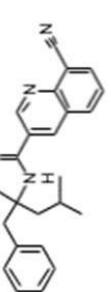
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-91	<i>N</i> [(1-bencil-1-(trifluorometil)butil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.15	405	G	
E-92	<i>N</i> [(1-bencil-1-(trifluorometil)but-3-enil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.13	403	G	
E-93	<i>N</i> [(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-cloro-7-fluoroquinolin-3-carboxamida					150 - 152

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-94	N-(1-bencil-3,3-difluoro-1-metilalil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.05	371	G	99 - 101
E-95	N-(1-bencil-3,3-difluoro-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.01	373	G	
E-96	N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-4-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.13	425	G	

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{exp}	Método	P.F. °C
E-97	<i>N</i> -(1-bencil-3-cloro-3,3-difluoro-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.10	407-409	G	
E-98	8-fluoro- <i>N</i> -[3,3,3-trifluoro-1-[(2-fluorofenil)metyl]-1-metilpropil]quinolin-3-carboxamida		1.07	409	G	131 - 133
E-99	8-fluoro- <i>N</i> -[3,3,3-trifluoro-1-[(3-fluorofenil)metyl]-1-metilpropil]quinolin-3-carboxamida		1.07	409	G	149 - 151

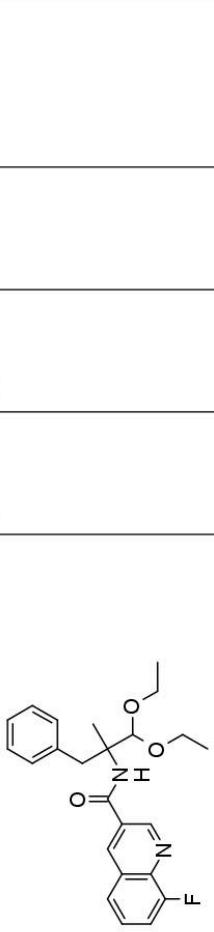
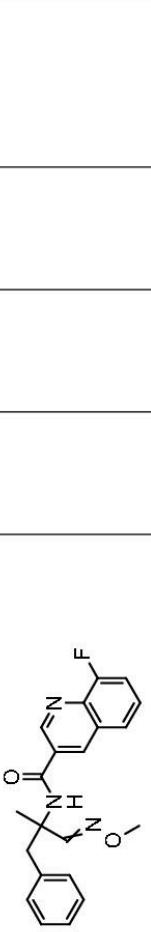
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-100	<i>N</i> -(1-bencil-3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7-fluoro-8-metilquinolin-3-carboxamida		1.17	405	G	127 - 129
E-101	<i>N</i> -(1-benyl-1-etyl-3,3,3-trifluoropropyl)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.11	405	G	127 - 129
E-102	<i>N</i> -(1-benyl-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.10	409	G	158 - 160

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{exp}	Método	P.F. °C
E-103	N[1-bencil-1-(metoxinetti)-3-metilbut-3-enil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.13	393	G	147 - 149
E-104	N-(1-bencil-3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-cloro-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.13	421	G	184 - 186
E-105	N-(1-bencil-3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-ciano-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.07	412	G	194 - 197

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-106	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-2-cloro-8-fluorquinolin-3-carboxamida		1.21	399	G	106 - 108
E-107	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-cloro-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.21	395-397	G	65 - 70
E-108	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-cianoquinolin-3-carboxamida		1.14	372	G	160 - 162

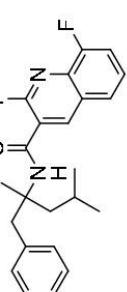
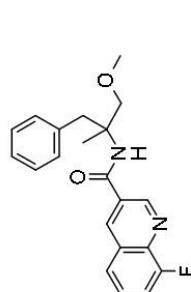
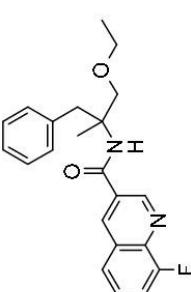
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{experimental}	Método	P.F. ° C
E-109	<i>N</i> -(1-bencil-1,3-dimetilbutil)-8-ciano-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.15	386	G	
E-110	<i>N</i> -(1-benyl-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-cloro-2-metilquinolin-3-carboxamida		1.16	422	G	176 - 179
E-111	<i>N</i> -(1-benyl-2-ciclobutil-1-metiletil)quinolin-3-carboxamida		1.16	359	G	88 - 90

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] ₊ experimental	Método	P.F. °C
E-112	<i>N</i> (1-benil-2-ciclobutil-1-metiletil)-8-fluoroquinolin-3-carboamida		1.18	377	G	125 - 127
E-113	<i>N</i> (1-benil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-ciano-2-metilquinolin-3-carboamida		1.10	412	G	136 - 140
E-114	<i>N</i> (1-benil-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboamida		1.28	382	G	150-153

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{exp}	Método	P.F. °C
E-115	<i>N</i> -(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carbotoioamida		1.19	408	G	173-175
E-116	<i>N</i> -(1-bencil-2,2-dietoxi-1-metiletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.07	411	G	
E-117	<i>N</i> -(1-bencil-2-metoxiimino-1-metiletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.01	366	G	

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{exp}	Método	P.F. °C
E-118	<i>N</i> -(1-bencil-3-metoxi-1,3-dimetilbutil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.14	395	G	118-120
E-119	<i>N</i> -(1-bencil-3-hidroxi-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		0.88	353	G	
E-120	<i>N</i> -(1-bencil-1-metil-2-oxoetil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		0.92	337	G	

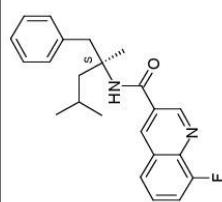
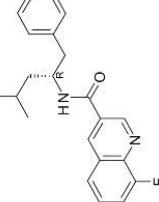
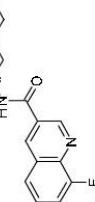
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] ₊ experimental	Método	P.F. °C
E-121	<i>N</i> -(1-bencíl-3-metoxi-1-metilpropil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.02	367	G	
E-122	<i>N</i> -(1-bencíl-1,3-dimetilbutil)-7-metoxiquinolin-3-carboxamida		1.14	377	G	136-138
E-123	<i>N</i> -(1-bencíl-1,3-dimetilbutil)-8-metoxiquinolin-3-carboxamida		1.11	377	G	155-156
E-124	<i>N</i> -(1-bencíl-1,3-dimetilbut-3-enil)-8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxamida		1.14	377	G	

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	Método	P.F. °C
E-125	<i>N</i> (1-bencil-1,3-dimetilbutil)-2,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.23	383	G	
E-126	<i>N</i> (1-benzoil-2-metoxi-1-metiletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.00	353	G	
E-127	<i>N</i> (1-benzoil-2-ethoxi-1-metiletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.06	367	G	

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{experimental}	Método	P.F. °C
E-128	<i>N</i> -(1-bencil-2-isopropoxi-1-metiletil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.13	381	G	

Tabla F: Datos físicos de los compuestos de fórmula (I) como enantiómeros individuales

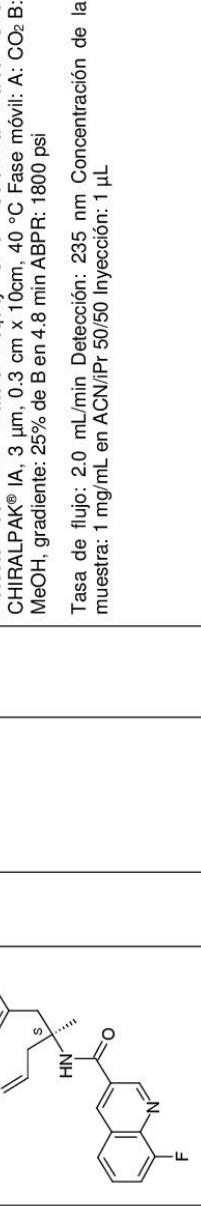
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] _{experimental}	[α] _D ²⁰	método
F-1	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.32	365	-90.79°	SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® A, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CCO ₂ B: MeOH, gradiente: 25% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 240 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en Hept/EtOH 90/10"/>

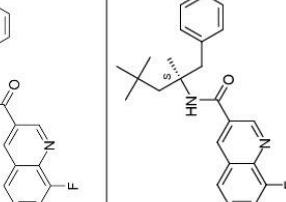
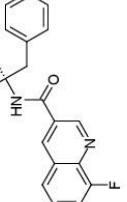
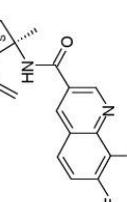
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-2	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		0.97	365	+92.65°	Inyección: 3 μL
F-3	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-3-metilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		3.43	351		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® ID 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 15% de B en 4.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 235 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-4	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-3-metilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		2.61	351		

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[\alpha]D ²⁰	método
F-5	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]quinolin-3-carboxamida		1.59	348		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDA Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: EtOH, gradiente: 30% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 232 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-6	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]quinolin-3-carboxamida		1.02	348		
F-7	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-[(2-clorofenil)metyl]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.61	399		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDA Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 20-40% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 235 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-8	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-[(2-clorofenil)methyl]-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.21	399		muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-9	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-1,3-dimetil-but-3-enil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		8.10	363		Waters UPLC – Hclass Detector de DAD Waters UPLC Columna: Daicel CHIRALPAK® IA, 3 μm, 0.46 cm x 10 cm Fase móvil: Hept/EtOH 80/20 Tasa de flujo: 1.0 mL/min Detección: 235 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/HepG 50/50 Inyección: 2 μL
F-10	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-1,3-dimetil-but-3-enil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		5.99	363		

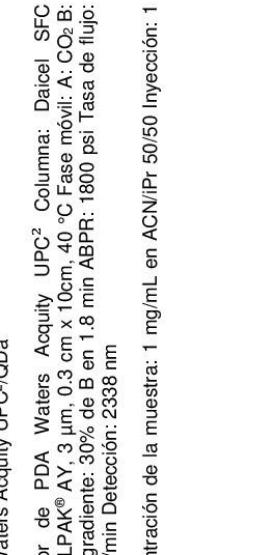
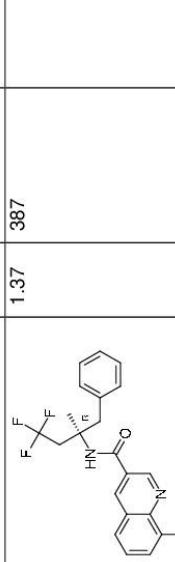
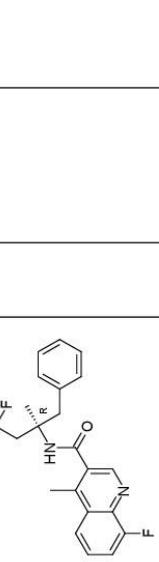
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-11	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.70	391	-109.9°	SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® ID 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr ₂ gradiente: 15% de B en 2.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 235 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-12	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		2.16	391	+111.9°	
F-13	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-7-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.53	365		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 20-40% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 230 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL

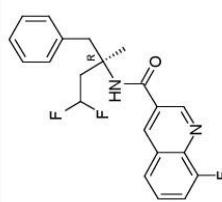
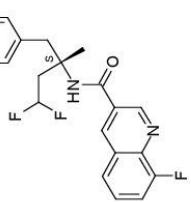
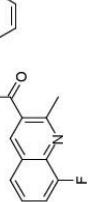
N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-14	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-1,3-dimethylbutyl]7-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.15	365		
F-15	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-1-metil-but-3-enil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		2.17	349		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDA Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 25% de B en 4.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 235 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-16	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-1-metil-but-3-enil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.58	349		

Nº	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[d]D ²⁰	método
F-17	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-1,3,3-trimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.45	379		SFC:Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Dáicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 25% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi
F-18	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-1,3,3-trimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		0.94	379		Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 235 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 µL
F-19	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-1,3-dimetil-but-3-enil]-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		4.96	381		Columna: Dáicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 15% de B en 5.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 233 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-20	N-[<i>(1R</i>)-1-bencil-1,3-dimetil-but-3-enil]7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		4.11	381		Inyección: 1 μL
F-21	N-[<i>(1R</i>)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.50	383		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 25% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 233 nm Concentración de la muestra: 1 mg/ml en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-22	N-[<i>(1S</i>)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.09	383		

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-23	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-3-fluoro-1,3-dimethylbutyl]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		0.88	383		SFC: IA, 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 30% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 230 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-24	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-3-fluoro-1,3-dimethylbutyl]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.51	383		
F-25	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3-difluoro-1-methylbutyl]quinolin-3-carboxamida		1.81	369		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 30% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 230 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-26	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-3,3-difluoro-1-methylbutyl]quinolin-3-carboxamida		1.30	369		

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F- 27	N[(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-metilquinolin-3-carboxamida		0.45	387		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® AY, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: EtOH, gradiente: 30% de B en 1.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 2338 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F- 28	N[(1 <i>R</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-metilquinolin-3-carboxamida		1.37	387		
F- 29	N[(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-fluoro-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.97	405		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® OZ, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 15% de B en 1.8min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 220 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F- 30	N[(1 <i>R</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-fluoro-4-metilquinolin-3-carboxamida		1.03	405		

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-31	N[(1 <i>R</i>)-1-bencil-3,3-difluoro-1-metilpropil]8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.84	373		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IF, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: MeOH, gradiente: 30% de B en 4.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 220 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-32	N[(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3-difluoro-1-metilpropil]8-fluoroquinolin-3-carboxamida		1.03	373		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IC 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 10% de B en 4.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 220 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-33	N[(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3-trifluoro-1-metilpropil]8-fluoro-2-metilquinolin-3-carboxamida		3.05	405		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IC 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 10% de B en 4.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 220 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F- 34	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-fluoro-2-metiquinolin-3-carboxamida		3.67	405		muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F- 35	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-chloroquinolin-3-carboxamida		4.99	407		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® OZ, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 15% de B en 2.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 237 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F- 36	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-8-chloroquinolin-3-carboxamida		1.16	407		
F- 37	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.05	409		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDa Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® OZ, 3 μm, 0.3 cm x 10cm, 40 °C Fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 10% B en 2.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 233 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL

N.º	Nombre de la IUPAC	ESTRUCTURA	t _r (min)	[M+H] experimental	[α] _D ²⁰	método
F-38	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-bencil:3,3,3-trifluoro-1-metilpropil]-7,8-difluoroquinolin-3-carboxamida		1.51	409		
F-39	<i>N</i> [(1 <i>S</i>)-1-benyl:3,3-difluoro-1-metilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		3.30	387		SFC: Waters Acuity UPC ² /QDA Detector de PDA Waters Acuity UPC ² Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® OZ, 3 μm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C, fase móvil: A: CO ₂ B: iPr, gradiente: 12% de B en 4.8 min ABPR: 1800 psi Tasa de flujo: 2.0 mL/min Detección: 234 nm Concentración de la muestra: 1 mg/mL en ACN/iPr 50/50 Inyección: 1 μL
F-40	<i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-benyl:3,3-difluoro-1-metilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida		2.10	387		

Ejemplos biológicos*Botryotinia fuckeliana (Botrytis cinerea)/cultivo líquido (moho gris)*

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

Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Botryotinia fuckeliana* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

- 10 E-1, E-2, E-3, E-5, E-6, E-7, E-8, E-10, E-11, E-12, E-13, E-14, E-15, E-16, E-17, E-18, E-19, E-20, E-21, E-22, E-23, E-24, E-25, E-26, E-27, E-28, E-29, E-30, E-31, E-32, E-33, E-34, E-35, E-36, E-37, E-38, E-39, E-40, E-41, E-42, E-43, E-44, E-45, E-46, E-47, E-48, E-49, E-50, E-51, E-52, E-53, E-54, E-55, E-56, E-57, E-58, E-59, E-60, E-61, E-62, E-63, E-64, E-65, E-66, E-67, E-68, E-69, E-70, E-71, E-72, E-73, E-74, E-75, E-76, E-77, E-78, E-79, E-80, E-81, E-82, E-83, E-84, E-85, E-86, E-87, E-88, E-89, E-90, E-91, E-92, E-93, E-94, E-95, E-96, E-97, E-98, E-99, E-100, E-101, E-102, E-103, E-104, E-105, E-106, E-107, E-108, E-109, E-110, E-111, E-112, E-113, E-114, E-115, E-116, E-117, E-118, E-119, E-121, E-123, E-124, E-125, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, F-10, F-11, F-12, F-13, F-14, F-16, F-17, F-18, F-19, F-20, F-21, F-22, F-23, F-24, F-25, F-26, F-27, F-28, F-29, F-30, F-31, F-32, F-33, F-34, F-35, F-36, F-37, F-38, F-39, F-40

Fusarium culmorum/cultivo líquido (fusariosis de la espiga)

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

- 25 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Fusarium culmorum* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

- 30 E-1, E-2, E-4, E-5, E-6, E-7, E-8, E-10, E-11, E-12, E-13, E-14, E-15, E-16, E-17, E-18, E-19, E-20, E-21, E-22, E-23, E-24, E-25, E-26, E-27, E-28, E-29, E-30, E-31, E-32, E-33, E-34, E-35, E-36, E-37, E-38, E-39, E-40, E-41, E-42, E-43, E-44, E-45, E-46, E-47, E-48, E-49, E-50, E-51, E-52, E-53, E-54, E-55, E-56, E-57, E-58, E-59, E-60, E-61, E-62, E-63, E-64, E-65, E-66, E-67, E-68, E-69, E-70, E-71, E-72, E-73, E-74, E-75, E-76, E-77, E-78, E-79, E-80, E-81, E-82, E-83, E-84, E-85, E-86, E-87, E-88, E-89, E-90, E-91, E-92, E-93, E-94, E-95, E-96, E-97, E-98, E-99, E-100, E-101, E-102, E-103, E-104, E-105, E-106, E-107, E-108, E-109, E-110, E-111, E-112, E-113, E-114, E-115, E-116, E-117, E-118, E-119, E-120, E-121, E-122, E-123, E-124, E-125, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, F-10, F-11, F-12, F-13, F-14, F-16, F-17, F-18, F-19, F-20, F-21, F-22, F-23, F-24, F-25, F-26, F-27, F-28, F-29, F-30, F-31, F-32, F-33, F-34, F-35, F-36, F-37, F-38, F-39, F-40

Fusarium culmorum/trigo/prevención en espiguillas (fusariosis de la espiga)

- 40 Se colocan espiguillas de trigo cv. Monsun sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Las espiguillas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Las espiguillas inoculadas se incuban a 20 °C y un 60% de HR con un régimen de luz que consiste en 72 h de semioscuridad seguidas de 12 h de luz / 12 h de oscuridad en una cámara climática, y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con las espiguillas no tratadas cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en espiguillas de control no tratadas (6-8 días después de la aplicación).

- 45 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Fusarium culmorum* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

- 50 E-1, E-5, E-6, E-10, E-11, E-12, E-13, E-15, E-16, E-17, E-19, E-20, E-21, E-22, E-23, E-24, E-25, E-26, E-28, E-29, E-30, E-35, E-36, E-38, E-39, E-42, E-43, E-44, E-48, E-49, E-50, E-51, E-52, E-55, E-56, E-57, E-58, E-59, E-60, E-61, E-62, E-63, E-64, E-65, E-66, E-67, E-68, E-69, E-70, E-71, E-72, E-73, E-74, E-75, E-76, E-77, E-78, E-80, E-81, E-82, E-84, E-85, E-86, E-88, E-89, E-90, E-91, E-92, E-93, E-94, E-95, E-96, E-97, E-98, E-99, E-100, E-101, E-102, E-103, E-104, E-105, E-106, E-107, E-108, E-109, E-110, E-111, E-112, E-113, E-114, E-115, E-116, E-117, E-118, E-119, E-120, E-121, E-122, E-123, E-124, E-125, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, F-10, F-11, F-12, F-13, F-14, F-16, F-17, F-18, F-19, F-20, F-21, F-22, F-23, F-24, F-25, F-26, F-27, F-28, F-29, F-30, F-31, F-32, F-33, F-34, F-35, F-36, F-37, F-38, F-39, F-40

Glomerella lagenarium (Colletotrichum lagenarium)/cultivo líquido (antracnosis)

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

Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Glomerella lagenarium* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

10 E-1, E-2, E-5, E-6, E-12, E-13, E-14, E-15, E-20, E-21, E-22, E-23, E-24, E-25, E-26, E-27, E-28, E-29, E-30, E-31, E-32, E-33, E-34, E-35, E-36, E-37, E-38, E-39, E-40, E-42, E-43, E-44, E-45, E-46, E-47, E-48, E-49, E-50, E-51, E-52, E-53, E-54, E-55, E-56, E-57, E-58, E-60, E-61, E-62, E-66, E-69, E-79, E-86, E-87, E-89, E-90, E-91, E-92, E-93, E-94, E-95, E-96, E-97, E-98, E-99, E-100, E-101, E-102, E-103, E-104, E-106, E-111, E-112, E-113, E-114, E-115, E-118, E-125, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, F-10, F-11, F-12, F-13, F-14, F-16, F-17, F-18, F-19, F-20, F-21, F-22, F-23, F-24, F-25, F-26, F-27, F-28, F-29, F-30, F-31, F-32, F-33, F-34, F-35, F-36, F-37, F-38, F-39, F-40

Gaeumannomyces graminis/cultivo líquido (pietín de los cereales)

Se mezclaron fragmentos de micelios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de papa, PDB). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente 4-5 días después de la aplicación.

Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Gaeumannomyces graminis* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

25 E-1, E-2, E-6, E-7, E-8, E-10, E-13, E-14, E-17, E-19, E-20, E-21, E-22, E-23, E-24, E-25, E-26, E-27, E-28, E-35, E-37, E-38, E-39, E-40, E-42, E-43, E-45, E-46, E-47, E-48, E-53, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-10, F-16, F-17, F-18

Monographella nivalis (Microdochium nivale)/cultivo líquido (gomosis de los cereales)

30 Se mezclan conidios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de papa, PDB). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente 4-5 días después de la aplicación.

35 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Monographella nivalis* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

40 E-1, E-2, E-5, E-6, E-12, E-13, E-14, E-20, E-21, E-22, E-23, E-24, E-26, E-27, E-28, E-30, E-31, E-33, E-34, E-35, E-36, E-37, E-38, E-42, E-43, E-45, E-48, E-49, E-53, E-54, E-55, E-56, E-57, E-58, E-59, E-60, E-61, E-88, E-92, E-97, E-99, E-103, E-112, E-114, E-116, E-117, E-118, E-121, E-122, E-123, F-1, F-2, F-4, F-5, F-8, F-9, F-10, F-18, F-20, F-23, F-24, F-25, F-26, F-27, F-29, F-30, F-32, F-33

Mycosphaerella arachidis (Cercospora arachidicola)/cultivo líquido (mancha foliar temprana)

45 Se mezclan conidios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de papa, PDB). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente 4-5 días después de la aplicación.

50 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Mycosphaerella arachidis* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

50 E-2, E-35, E-55, F-26

Magnaporthe grisea (Pyricularia oryzae) /cultivo líquido (añublo del arroz)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de papa, PDB). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de

microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente 3-4 días después de la aplicación.

5 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Magnaporthe grisea* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

E-5, E-6, E-12, E-14, E-15, E-16, E-17, E-19, E-20, E-21, E-22, E-23, E-24, E-25, E-26, E-27, E-28, E-29, E-30, E-31, E-32, E-33, E-34, E-35, E-36, E-37, E-38, E-39, E-40, E-42, E-43, E-44, E-45, E-46, E-47, E-48, E-49, E-50, E-51, E-52, E-53, E-54, E-55, E-56, E-57, E-58, E-59, E-60, E-61, E-62, E-65, E-66, E-69, E-114, F-1, F-37, F-38, F-39, F-40.

Pyrenophora teres/cebada/prevención en discos foliares (helmintosporiosis)

10 Se colocan segmentos foliares de cebada cv. *Hasso* sobre agar en una placa de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los segmentos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los segmentos foliares inoculados se 15 incuban a 20°C y 65% de HR con un régimen de luz que consiste en 12 h de luz / 12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el control de la enfermedad en comparación con segmentos foliares no tratados cuando se observa un nivel adecuado de daños debido a la enfermedad en segmentos foliares de control no tratados (5 - 7 días después de la aplicación).

20 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Pyrenophora teres* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

E-14, E-26, E-55, E-114

Mycosphaerella graminicola (Septoria tritici)/cultivo líquido (septoriasis)

25 Se mezclan conidios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de papa, PDB). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente 4-5 días después de la aplicación.

30 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Mycosphaerella graminicola* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

E-2, E-6, E-55, E-58, E-61, F-2, F-3, F-6, F-24, F-26

Sclerotinia sclerotiorum/cultivo líquido (putrefacción algodonosa)

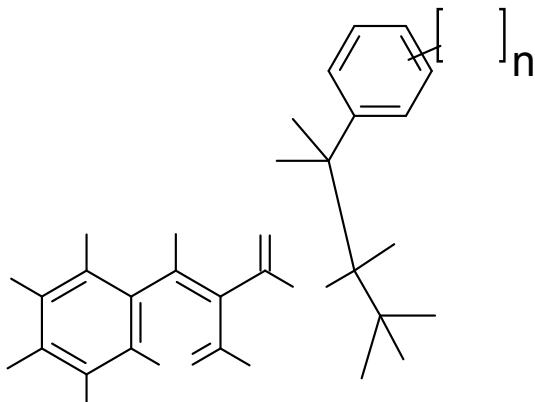
35 Se mezclan directamente fragmentos de micelios de un cultivo líquido recién cultivado del hongo en caldo de nutrientes (caldo de Vogels). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene el material fúngico. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente 3-4 días después de la aplicación.

40 Los siguientes compuestos de las Tablas E y F proporcionaron al menos un 80% de control de *Sclerotinia sclerotiorum* a 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

E-6, E-14, E-15, E-20, E-24, E-25, E-26, E-28, E-29, E-34, E-35, E-36, E-39, E-47, E-114, F-1, F-2, F-3, F-10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

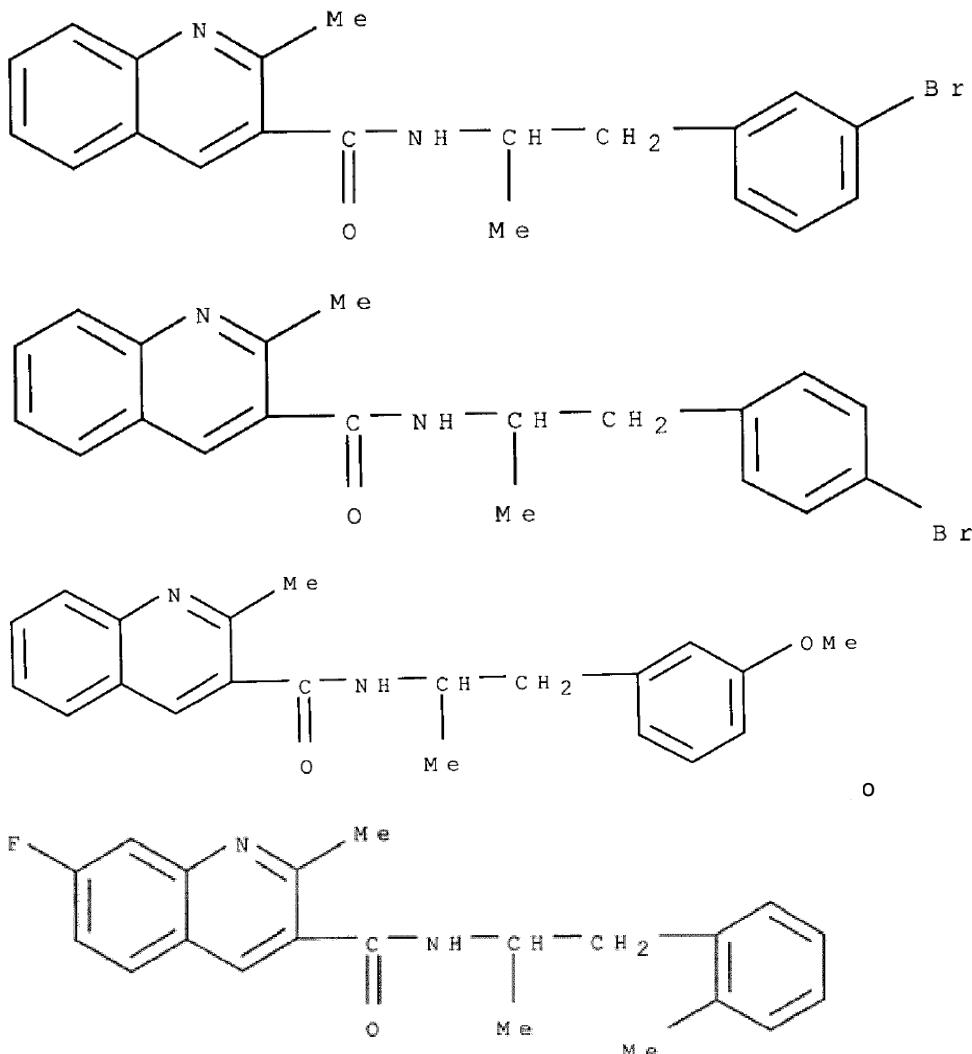


(I)

donde

- 5 X es O o S;
- R₁ es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o ciano;
- R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o metilo;
- 10 R₄ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄, donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquiltio C₁-C₃;
- 15 R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquiltio C₁-C₄; o
- R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan C=O, C=NOR_c, cicloalquilo C₃-C₅ o alquenilo C₂-C₅, donde el cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquiltio C₁-C₃;
- 20 R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, alquenilo C₂-C₅, cicloalquenilo C₃-C₅ o alquinilo C₂-C₅, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo y alquiltio C₁-C₃;
- 25 R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄; o
- R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan cicloalquilo C₃-C₅, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquiltio C₁-C₃;
- 30 cada R₁₀ representa independientemente halógeno, nitrógeno, ciano, formilo, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₃-C₅, alquiniloxi C₃-C₅, alquiltio C₁-C₅, -C(=NOR_c)(alquilo C₁-C₅) o (alquil C₁-C₅)carbonilo, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi y alquiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano y alquiltio C₁-C₃; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 35 cada R_c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄, (cicloalquil C₃-C₄)(alquilo C₁-C₂) y cicloalquilo C₃-C₄, donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y ciano;
- R₁₁ es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o ciano;
- R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o hidroxilo;
- y sales y/o N-óxidos de estos;

siempre que el compuesto no sea uno de los siguientes compuestos:



5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde R₄ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo, donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, metoxi y metiltio.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y alquilitio C₁-C₂; o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan C=O o ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo y ciano.
- 16 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, o 5, donde R₇ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₃, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, hidroxiloy metiltio.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, donde R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, ciano y metilo.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, donde cada R₁₀ representa

independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi o alquiltio C₁-C₂, donde el alquilo, ciclopropilo, alquenilo, alquinilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi y alquiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, metilo y ciano; n es 0, 1, 2 o 3.

- 5 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, donde R₁₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano; y R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo e hidroxilo.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es O o S; R₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano; R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; R₄ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo, donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, metoxi y metiltio; R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y alquiltio C₁-C₂; o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan C=O o ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, metilo y ciano; R₇ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₃, donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, ciano, metilo, hidroxilo y metiltio; R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂; o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo, donde el ciclopropilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, ciano y metilo; cada R₁₀ representa independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi o alquiltio C₁-C₂, donde el alquilo, ciclopropilo, alquenilo, alquinilo, metoxi, aliloxi, propargiloxi y alquiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, metilo y ciano; n es 0, 1, 2 o 3; R₁₁ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o ciano; y R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo e hidroxilo; o una sal o N-óxido de estos.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es O o S; R₁ es hidrógeno, fluoro, metilo o ciano; R₂ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno o metilo; o R₂ es hidrógeno o metilo y R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno, ciano, metilo o etilo, donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y metoxi; R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi y metiltio; o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo; R₇ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el alquilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, hidroxilo, ciano y metilo; R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo; o R₈ y R₉ junto con el átomo de carbono al cual están unidos representan ciclopropilo; cada R₁₀ representa independientemente fluoro, cloro, ciano, metilo, ciclopropilo, metoxi o metiltio, donde el metilo, ciclopropilo, metoxi y metiltio pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y cloro; n es 0, 1 o 2; R₁₁ es hidrógeno, fluoro, metilo o cloro; y R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, fluoro y metilo; o una sal o N-óxido de estos.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es O o S; R₁ es hidrógeno o fluoro; R₂ y R₃ son ambos hidrógeno; R₄ es metilo o etilo (donde el metilo y etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes fluoro); R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y fluoro; R₇ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, cicloalquilo C₃-C₄ o alquenilo C₂-C₄, donde el metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, cicloalquilo y alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro y metilo; R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o fluoro; cada R₁₀ representa independientemente fluoro, cloro, ciano o metilo, donde el metilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes fluoro; n es 0, 1 o 2; y R₁₁ es hidrógeno o fluoro; R₁₂ y R₁₃ son ambos hidrógeno; o una sal o N-óxido de estos.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, donde X es O.
- 30 50 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

N-[1-bencil-1-metil-2-(1-metilciclopropil)etil]-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-47),
N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-metil-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-61),
N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-cloro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-60),
N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-39),
55 N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-7,8-difluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-102),
N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-7,8-difluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-48),

N-(1-bencil-1,3-dimetil-but-3-enil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-35),
N-(1-bencil-1,3-dimetil-but-3-enil)-7,8-difluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-55),
8-fluoro-N-[1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolina-3-carboxamida (compuesto E-26),
8-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-1-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-propil]quinolina-3-carboxamida (compuesto E-99),
5 N-(1-bencil-3,3-difluoro-1-metil-butil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-50),
N-(1-bencil-3-fluoro-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-56),
N-(1-bencil-1,3,3-trimetil-butil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-34),
N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-6),
N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-metil-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-20),
10 N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-cloro-quinolina-3-carboxamida (compuesto E-14) y
N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)quinolina-3-carboxamida (compuesto E-13).

15. Una composición que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula(I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, donde la composición comprende además al menos un principio activo adicional y/o un diluyente.

20 17. Un método para combatir, prevenir o controlar enfermedades fitopatógenas que comprende aplicar a un fitopatógeno, al emplazamiento de un fitopatógeno, o a una planta susceptible de ser atacada por un fitopatógeno, o a un material de propagación de esta, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.