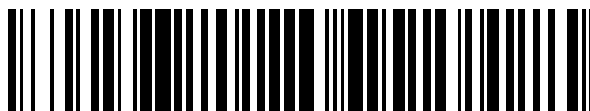


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 620**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A01N 43/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010** **E 10793261 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015** **EP 2516426**

54 Título: **Bis(difluorometil)pirazoles como fungicidas**

30 Prioridad:

21.12.2009 US 288484 P

21.12.2009 EP 09180073

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

10.12.2015

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 50

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

CRISTAU, PIERRE;

HOFFMANN, SEBASTIAN;

KLUTH, JOACHIM;

TSUCHIYA, TOMOKI;

WASNAIRE, PIERRE;

BENTING, JÜRGEN;

PORTZ, DANIELA;

WACHENDORFF-NEUMANN, ULRIKE y

HILLEBRAND, STEFAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 553 620 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

Bis(difluorometil)pirazoles como fungicidas

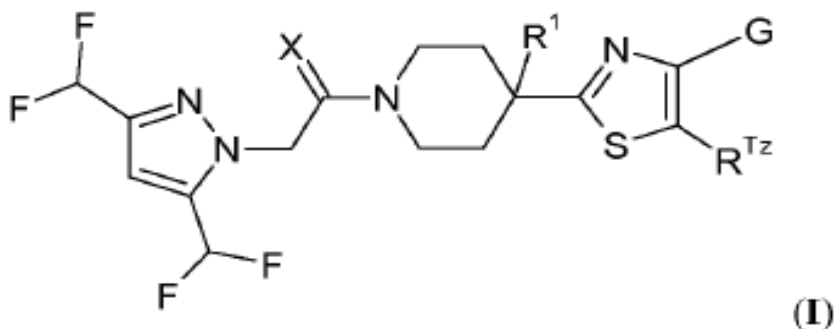
La invención se refiere a derivados de bis(difluorometil)pirazol, a sus sales agroquímicamente efectivas, a su uso, así como a procedimientos y agentes para combatir hongos dañinos fitopatógenos en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas, a procedimientos para la preparación de tales agentes y semilla tratada, así como a su uso para combatir hongos dañinos fitopatógenos en agricultura, jardinería y silvicultura, en veterinaria, en protección de materiales, así como en el ámbito del hogar y de la higiene. La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de derivados de bis(difluorometil)pirazol.

Ya se conoce que determinados derivados de pirazol sustituidos se pueden usar como agentes fitosanitarios fungicidas (véanse los documentos WO 07/014290, WO 08/013925, WO 08/013622, WO 08/091594, WO 08/091580, WO 09/055514, WO 09/094407, WO 09/094445, WO 09/132785, WO 10/037479, WO10/065579, WO10/066353, WO10/123791, véanse también las solicitudes con el número: DE102010000662.9, PCT/EP2010/003499, EP09174510.9, EP09174614.9; EP09180073.0, EP10161264.6, EP10163067.1, EP10164099.3, EP10172486.2, EP10174012.4, EP10189067.1). Sin embargo la actividad fungicida de estos compuestos no es siempre suficiente con bajas cantidades de aplicación.

Debido a que los requerimientos ecológicos y económicos en agentes fitosanitarios modernos son crecientes, por ejemplo, en lo que se refiere a espectro de actividad, toxicidad, selectividad, cantidad de aplicación, formación de residuo y de fabricación favorable, y además se pueden dar, por ejemplo, problemas con resistencias, persiste el objetivo de desarrollar nuevos agentes fitosanitarios, particularmente fungicidas, que presenten al menos en ámbitos parciales ventajas frente a los conocidos.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que los presentes derivados de bis(difluorometil)pirazol consiguen los objetivos citados, al menos en aspectos parciales, que son adecuados como agentes fitosanitarios, particularmente como fungicidas.

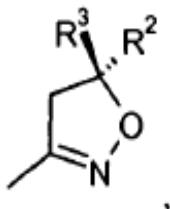
Son objeto de la invención compuestos de fórmula (I),



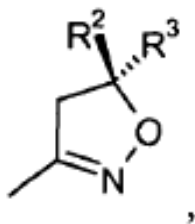
en la que los símbolos presentan los siguientes significados:

X representa oxígeno o azufre,

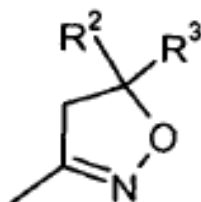
G representa para G1 =



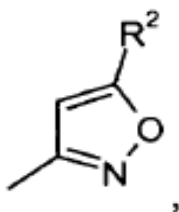
G2 =



G3 =



o G4 =



5

R¹ representa hidrógeno o halógeno,

R² representa alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆

o

10 R² representa un cicloalquilo C₃-C₈ que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:

ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

o

15 R² representa un cicloalqueno C₅-C₈ que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:

ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

o

20 R² representa un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:

25 amino, halógeno, ciano, hidroxilo, SH, nitro, C(=O)H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquilo C₆-C₁₄-cicloalquilo, halocicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, cicloalqueno C₃-C₈, halocicloalqueno C₃-C₈, alcoxi C₂-C₆-alquilo, cicloalcoxi C₄-C₁₀-alquilo, alcoxi C₃-C₈-alcoxialquilo, alquil C₂-C₆-tioalquilo, alquil C₂-C₆-sulfinilalquilo, alquil C₂-C₆-sulfonilalquilo, alquil C₂-C₆-aminoalquilo, dialquil C₃-C₈-aminoalquilo, haloalquil C₂-C₆-aminoalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-aminoalquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, cicloalquil C₄-C₈-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, cicloalcoxi C₄-C₈-carbonilo, cicloalquil C₅-C₁₀-alcoxycarbonilo, alquil C₂-C₆-

- aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, cicloalquil C₄-C₈-aminocarbonilo, haloalcoxi C₂-C₆-alquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, cicloalquil C₄-C₁₀-alcoxi, alquénil C₂-C₆-oxi, haloalquénil C₂-C₆-oxi, alquínil C₂-C₆-oxi, haloalquínil C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, cicloalquil C₄-C₈-carbonilo, alquil C₃-C₆-carbonilalcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, cicloalquil C₃-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo, alquil C₁-C₆-sulfonilamino, haloalquil C₁-C₆-sulfonilamino o -LQ,
- o
- R² representa naftilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, hexahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo o indenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquénilo C₂-C₆, haloalquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquínilo C₂-C₆, tri(alquil C₁-C₄)-sililo, bencilo, fenilo, hidroxil, SH, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquénil C₂-C₆-oxi, alquínil C₂-C₆-oxi, alquil C₁-C₆-tio o haloalquil C₁-C₆-tio,
- o
- R² representa un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- Sustituyentes en el carbono: halógeno, ciano, nitro, hidroxil, SH, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquénilo C₂-C₆, haloalquínilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, alcoxi C₂-C₄-alquilo, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₆-aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₆-carboniltilo, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o -LQ,
- Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquénilo C₂-C₆, haloalquínilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, C(=O)H, C(=O)Me, C(=O)OMe, bencilo o fenilo,
- o
- R² y R³ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un sistema de anillo mono- o bicíclico, parcialmente saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de 5 a 12 miembros, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en donde dos átomos de oxígeno no son adyacentes y se seleccionan posibles sustituyentes independientemente uno de otro de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, oxo, hidroxil, bencilo o fenilo,
- R³ representa hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃,
- R^{Tz} representa halógeno o hidrógeno
- L representa un enlace directo, -CH₂-, -(C=O)-, azufre u oxígeno,
- Q representa un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- halógeno, ciano, nitro, hidroxil, SH, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquénilo C₂-C₆, haloalquínilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₂-C₆-alquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, alquénil C₂-C₆-oxi, alquínil C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o fenilo,
- o
- Q representa un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- Sustituyentes en el carbono: halógeno, ciano, nitro, hidroxil, SH, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquénilo C₂-C₆, haloalquínilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, alquil C₅-C₁₀-

cicloalquilalquilo, alcoxi C₁-C₄-alquilo, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₂-C₆-carboniloxi, alquil C₂-C₆-carboniltio, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o fenilo,

- 5 Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₄-sulfonilo, C(=O)H, C(=O)Me, C(=O)OMe o fenilo,

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

Un objeto más es el uso de los compuestos de fórmula (I) como fungicidas.

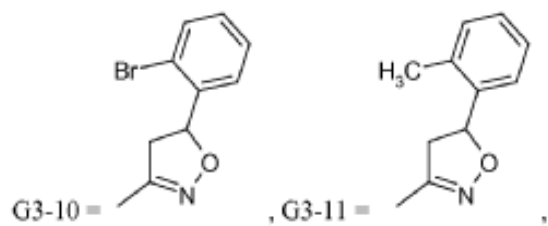
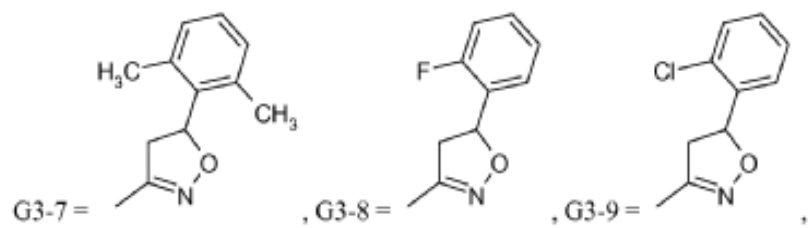
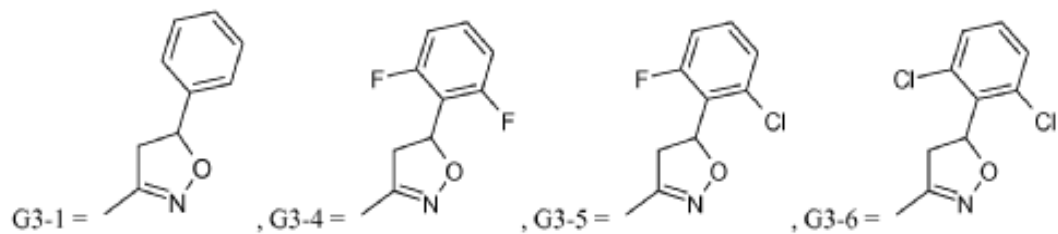
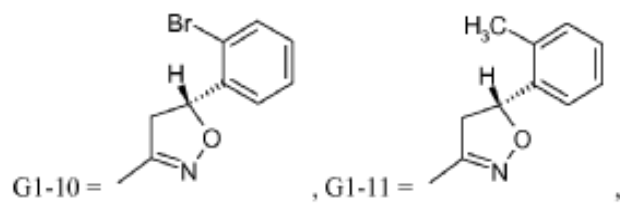
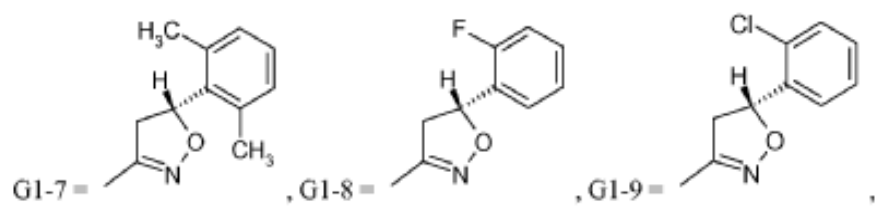
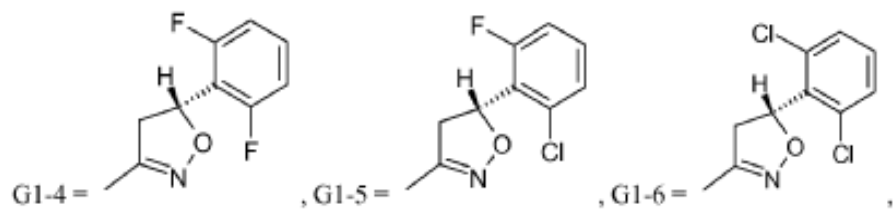
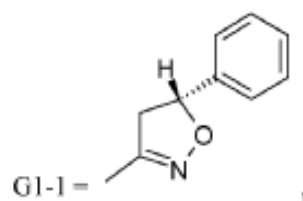
- 10 Los derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) de acuerdo con la invención, así como sus sales, complejos metálicos y N-óxidos agroquímicamente efectivos son muy adecuados para combatir hongos dañinos fitopatógenos. Los compuestos de acuerdo con la invención citados previamente muestran sobre todo una fuerte actividad fungicida y se pueden usar tanto en protección de plantas como en el ámbito doméstico y en higiene, así como también en la protección de materiales.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar tanto en forma pura como también en mezclas de distintas formas isoméricas, particularmente de estereoisómeros, como isómeros E y Z, treo- y eritro-isómeros, así como isómeros ópticos, como isómeros R y S o atropisómeros, dado el caso también de tautómeros. Se reivindican tanto los isómeros E como los Z, como también los treo- y eritro-isómeros así como los isómeros ópticos, mezclas deseadas de estos isómeros, así como las posibles formas tautoméricas.
- 20 Los derivados de bis(difluorometil)pirazol que se pueden usar de acuerdo con la invención se definen en general con la fórmula (I). Se indican a continuación definiciones de restos preferentes de las fórmulas citadas previamente y a continuación. Estas definiciones son igualmente válidas para los productos finales de fórmula (I) que para todos los productos intermedios (véase también en "Aclaraciones del procedimiento y productos intermedios").

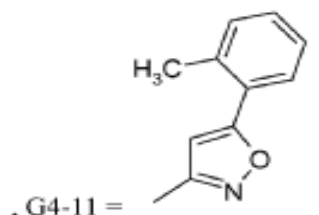
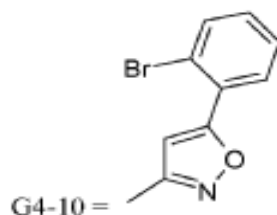
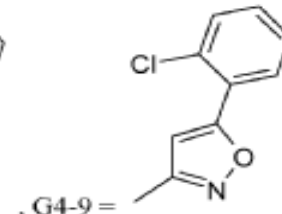
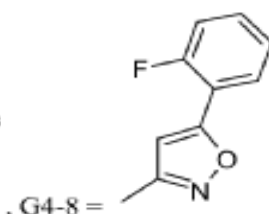
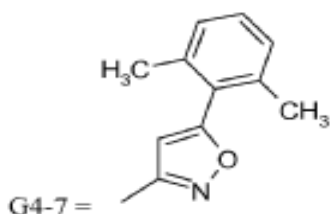
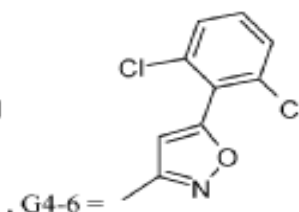
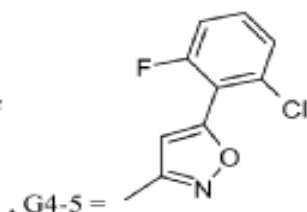
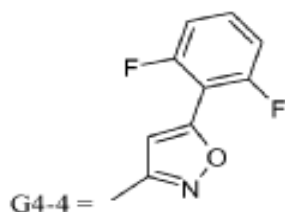
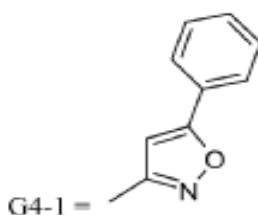
X representa preferentemente oxígeno,

- 25 R¹ representa preferentemente hidrógeno o flúor,

G representa preferentemente G1, G3 y G4,

G representa con especial preferencia





R² representa preferentemente un cicloalquilo C₃-C₈, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:

5 ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

R² representa además preferentemente un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:

10 amino, halógeno, ciano, hidroxilo, SH, nitro, C(=O)H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, halocicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, cicloalqueno C₃-C₈, halocicloalqueno C₃-C₈, alcoxi C₂-C₆-alquilo, cicloalcoxi C₄-C₁₀-alquilo, alcoxi C₃-C₈-alcoxilalquilo, alquil C₂-C₆-tioalquilo, alquil C₂-C₆-sulfonilalquilo, alquil C₂-C₆-sulfonilalquilo, alquil C₂-C₆-aminoalquilo, dialquil C₃-C₈-aminoalquilo, haloalquil C₂-C₆-aminoalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-aminoalquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, cicloalquil C₄-C₈-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, cicloalcoxi C₄-C₈-carbonilo, cicloalquil C₅-C₁₀-alcoxycarbonilo, alquil C₂-C₆-aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, cicloalquil C₄-C₈-aminocarbonilo, haloalcoxi C₂-C₆-alquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, cicloalquil C₄-C₁₀-alcoxi, alqueno C₂-C₆-oxi, haloalqueno C₂-C₆-oxi, alquino C₂-C₆-oxi, haloalquino C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₂-C₆-carboniloxi, haloalquil C₂-C₆-carboniloxi, cicloalquil C₄-C₈-carboniloxi, alquil C₃-C₆-carbonilalcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, cicloalquil C₃-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo, alquil C₁-C₆-sulfonilamino, haloalquil C₁-C₆-sulfonilamino o -LQ,

R² representa además preferentemente un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:

- 5 Sustituyentes en el carbono: halógeno, ciano, nitro, hidroxil, SH, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, alcoxi C₂-C₄-alquilo, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₆-aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₆-carbonilil, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o -LQ,
- 10 Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, C(=O)H, C(=O)Me, C(=O)OMe, bencilo o fenilo,
- R² representa con especial preferencia un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- 15 amino, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₂-C₆-alquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, alqueno C₂-C₆-oxi, alquino C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo o fenilo,
- 20 R² representa con muy especial preferencia un fenilo, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- 25 cloro, flúor, bromo, yodo, ciano, nitro, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CHCH₃, -CH₂CH₂CH=CH₂, -C=CH, -C=CCH₃, -CH₂C=CH, -C=CCH₂CH₃, -CH₂C=CCH₃, -CH₂CH₂C=CH, -CF₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₂CF₃, -CCl₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -C(=O)CH₂CH₂CH₃, -C(=O)CH(CH₃)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₂CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH(CH₃)CH₂CH₃, -OC(CH₃)₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -OCF₂CF₃, O-ciclohexilo, O-ciclopentilo, O-ciclopropilo, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -SCH₂CH₂CH₂CH₃, -SCH₂CH(CH₃)₂, -SCH(CH₃)CH₂CH₃, -SC(CH₃)₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCH₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(=O)Me, -S(O)CF₃, -S(=O)₂Me, -S(O)₂CF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C=CH, -OCH₂OCH₃, -OCH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂OCH(CH₃)₂, trimetilsililo o fenilo,
- 30 R² representa de forma particularmente preferente un fenilo que puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- 35 flúor, cloro, bromo, -CH₃ o fenilo,
- R³ representa preferentemente hidrógeno, ciano o alquilo C₁-C₃,
- R³ representa con especial preferencia hidrógeno o metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo,
- R³ representa con muy especial preferencia hidrógeno,
- R^{TZ} representa preferentemente cloro o hidrógeno y con especial preferencia hidrógeno,
- 40 L representa preferentemente un enlace directo u oxígeno,
- Q representa preferentemente un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- halógeno, ciano, hidroxil, nitro, SH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,
- 45 Q representa además preferentemente un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente uno de otro de la siguiente lista:
- Sustituyentes en el carbono:
- halógeno, ciano, hidroxil, nitro, SH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

así como sales, complejos metálicos y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

Las definiciones de restos o aclaraciones citadas anteriormente en general o en intervalos preferentes se pueden combinar también discrecionalmente entre sí, por ejemplo entre los intervalos e intervalos preferentes respectivos.

5 Son válidos para los productos finales, así como para los precursores y productos intermedios. Además pueden darse definiciones individuales.

Son preferentes aquellos compuestos de fórmula (I), en los que todos los restos tienen respectivamente los significados preferentes citados anteriormente.

10 Son especialmente preferentes aquellos compuestos de fórmula (I), en los que todos los restos tienen respectivamente los significados especialmente preferentes citados anteriormente.

Son muy especialmente preferentes aquellos compuestos de fórmula (I), en los que todos los restos tienen respectivamente los significados muy especialmente preferentes citados anteriormente.

Son particularmente preferentes aquellos compuestos de fórmula (I), en los que todos los restos presentan respectivamente los significados particularmente preferentes citados anteriormente.

15 Adicionalmente son preferentes compuestos de fórmula (I), en la que

X representa oxígeno,

G representa G3 y/o G4 y particularmente representa G3,

R¹ representa flúor o hidrógeno y particularmente hidrógeno,

20 R² representa fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo, 2-hidroxifenilo, 2-nitrofenilo, 2-[(2-metoxietoxi)metil]fenilo, 2-[(etilsulfanil)metil]fenilo, 2-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]fenilo, 2-(aliloxi)fenilo, 3-(but-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-(butoximetil)fenilo, 2-fluoro-6-formilfenilo, 2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenilo, 2-(2-metoxietoxi)fenilo, 2-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenilo, 3-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 4-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 3-formilfenilo, 2-(ciclohexilmetoxi)fenilo, 2-(pent-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-formilfenilo, 2-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2-(but-2-in-1-iloxi)-6-fluorofenilo, 2-fluoro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-[(ciclohexilcarbonil)oxi]fenilo, 2-[(ciclopropilcarbonil)oxi]fenilo, 3-(pent-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-(but-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-[(3,3,3-trifluoropropanoil)oxi]fenilo, 2-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 2-etinilfenilo, 2-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 4-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 2-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 2-(metoxycarbonil)fenilo, 2-(clorometil)fenilo, 4-(pent-2-in-1-iloxi)fenilo, 4-(but-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-cloro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)fenilo, 2-(aliloxi)-6-clorofenilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]fenilo, 2-[(etilsulfonil)metil]fenilo o 2-(hidroximetil)fenilo y particularmente R² representa fenilo, 2-fluorofenilo o 2,6-difluorofenilo,

30 R³ representa hidrógeno,

R^{Tz} representa hidrógeno,

así como sales, complejos metálicos y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

35 Según cada tipo de sustituyentes anteriormente citados, los compuestos de fórmula (I) presentan propiedades ácidas o básicas y pueden formar con ácidos inorgánicos u orgánicos o con bases con sales de iones metálicos, dado el caso, también sales internas o aductos. Si los compuestos de fórmula (I) portan amino, alquilamino u otros grupos que induzcan propiedades básicas, entonces estos compuestos pueden reaccionar con ácidos dando sales o presentarse como sales mediante la síntesis directa. Si los compuestos de fórmula (I) portan hidroxilo, carboxi u otros grupos que induzcan propiedades ácidas, entonces estos compuestos pueden reaccionar con bases dando sales.

40 Bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, particularmente de sodio, potasio, magnesio y calcio, además de amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias con grupos alquilo (C₁-C₄), mono-, di- y trialquilaminas de alcoholes (C₁-C₄), colina así como clorocolina.

Las sales que se obtienen de este modo presentan igualmente propiedades fungicidas, herbicidas e insecticidas.

45 Ejemplos de ácidos inorgánicos son ácido halogenhídricos como fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico y sales ácidas como NaHSO₄ y KHSO₄. Como ácidos orgánicos se tienen en cuenta, por ejemplo, ácido fórmico, ácido carbónico y ácidos alcanóicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, así como ácido glicólico, ácido tiocianico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido oxálico, ácidos grasos C₆-C₂₀ saturados o insaturados

50 una o dos veces, monoésteres de ácido alquilsulfúrico, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos con restos alquilo

de cadena lineal o ramificada con 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (restos aromáticos como fenilo y naftilo que portan uno o dos grupos ácido sulfónico), ácidos alquilfosfónico (ácidos fosfónicos con restos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 20 átomos de carbono, ácidos arilfosfónicos o ácidos arildifosfónicos (restos aromáticos como fenilo y naftilo que portan uno o dos restos de ácido fosfónico), pudiendo portar los restos alquilo o arilo otros sustituyentes, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, etc.

Como iones metálicos se tienen en cuenta particularmente los iones de los elementos del segundo grupo principal, particularmente calcio y magnesio, del tercer y cuarto grupo principal, particularmente aluminio, estaño y plomo, así como del primer a octavo grupo secundario, particularmente cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y otros. Se prefieren especialmente los iones metálicos de elementos del cuarto periodo. Los metales pueden presentarse a este respecto en las distintas valencias correspondientes posibles.

Grupos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser las sustituciones en sustituciones múltiples iguales o distintas.

En las definiciones de los símbolos indicadas en las fórmulas precedentes se usaron términos genéricos, que por lo general son representativos de los siguientes sustituyentes:

Halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo;

Alquilo: restos hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), alquilo C₁-C₆ como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-di-metilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

Alqueno: restos hidrocarburo insaturados, de cadena lineal o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono y un enlace doble en una posición discrecional, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), alqueno C₂-C₆ como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

Alquino: grupos hidrocarburo insaturados, de cadena lineal o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono y un enlace triple en una posición discrecional, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), alquino C₂-C₆ como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

Alcoxi: restos alcoxi saturados, de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), alcoxi C₁-C₆ como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metil-propoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-di-metilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metil-propoxi;

Alquiltio: restos alquiltio saturados, de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), alquiltio C₁-C₆ como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileltio, butiltio, 1-metil-propiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetileltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-di-metilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metil-pentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetil-butiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetil-propiltio, 1-etil-1-metilpropil-tio y 1-

etil-2-metilpropiltio;

Alcoxicarbonilo: un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono (como se citó previamente), que está unido por un grupo carbonilo (-CO-) al esqueleto;

Alquilsulfinilo: restos alquilsulfinilo saturados, de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), alquil C₁-C₆-sulfinilo como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, 1-metiletilsulfinilo, butilsulfinilo, 1-metil-propilsulfinilo, 2-metilpropilsulfinilo, 1,1-dimetiletilsulfinilo, pentilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 2,2-di-metilpropilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, hexilsulfinilo, 1,1-dimetilpropilsulfinilo, 1,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentil-sulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 1,1-dimetilbutilsulfinilo, 1,2-dimetilbutilsulfinilo, 1,3-dimetilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilbutilsulfinilo, 2,3-dimetil-butilsulfinilo, 3,3-dimetilbutilsulfinilo, 1-etilbutilsulfinilo, 2-etilbutilsulfinilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfinilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfinilo, 1-etil-1-metilpropilsulfinilo y 1-etil-2-metilpropilsulfinilo;

Alquilsulfonilo: restos alquilsulfonilo saturados, de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), alquil C₁-C₆-sulfonilo como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metil-propilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-di-metilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentil-sulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetil-butilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo;

Cicloalquilo: grupos hidrocarburo monocíclicos saturados con 3 a 10 miembros del anillo de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

Haloalquilo: grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono (como se citó previamente), pudiendo estar reemplazados en estos grupos parcial o completamente los átomos de hidrógeno por átomos de halógeno como se citó previamente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalquilo C₁-C₃ como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2-cloro- 2-fluoroetilo, 2-cloro,2-difluoretilo, 2,2-dicloro-2-fluoretilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoretilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

Haloalcoxi: grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono (como se citó previamente), pudiendo estar reemplazados en estos grupos parcial o completamente los átomos de hidrógeno por átomos de halógeno como se citó previamente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalcoxi C₁-C₃ como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoretoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 2-cloro-2-fluoretoxi, 2-cloro,2-difluoretoxi, 2,2-dicloro-2-fluoretoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoro-etoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi;

Haloalquiltio: grupos alquiltio de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono (como se citó previamente), pudiendo estar reemplazados en estos grupos parcial o completamente los átomos de hidrógeno por átomos de halógeno como se citó previamente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalquil C₁-C₃-tio como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluoro-metiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoretiltio, 2,2,2-trifluoretiltio, 2-cloro-2-fluoretiltio, 2-cloro,2-difluoretiltio, 2,2-dicloro-2-fluoretiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoretiltio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio;

Heteroarilo: sistema de anillo monocíclico, completamente insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre, el anillo contiene varios átomos de oxígeno, siendo estos no adyacentes directamente;

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

Heteroarilo de 5 miembros unido por nitrógeno, que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, o heteroarilo de 5 miembros benzocondensado unido por nitrógeno, que contiene de uno a tres átomos de

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

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

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

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

Heterociclilo: heterociclo de tres a quince miembros saturado o parcialmente insaturado, que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre: heterociclos mono-, bi- o tricíclicos que contienen además de miembros del anillo de carbono de uno a tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o azufre: si el anillo contiene varios átomos de oxígeno, entonces estos no son directamente adyacentes; como por ejemplo (pero sin limitarse a estos) oxiranilo, aziridinilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,2,4-triazolidin-5-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-2-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-hexahidro-piridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidro-triazin-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotriazin-3-ilo;

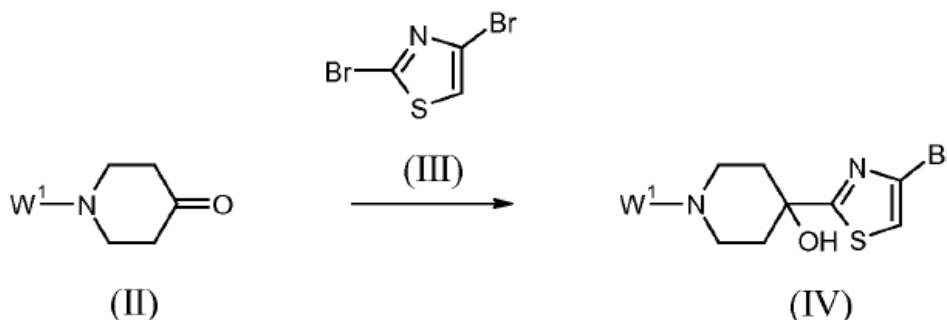
Grupo saliente: grupo saliente S_N1 o S_N2 , por ejemplo, cloro, bromo, yodo, sulfonatos de alquilo ($-\text{OSO}_2$ -alquilo, por ejemplo $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) o sulfonatos de arilo ($-\text{OSO}_2$ -arilo, por ejemplo $-\text{OSO}_2\text{Ph}$, $-\text{OSO}_2\text{PhMe}$);

Cuando se citan combinaciones de varios restos como, por ejemplo, alquil Cx-Cy-carbonilo o alcoxi Cx-Cy-alquilo, la expresión Cx-Cy designa respectivamente la suma de todos los átomos de carbono que están presentes respectivamente en todo el fragmento. X e Y representan a este respecto un número entero, siendo el número Y mayor que el correspondiente a X.

No se encuentran incluidas aquellas combinaciones que se repiten en las leyes de la naturaleza y que por tanto el experto en la técnica habría excluido de su conocimiento técnico. A modo de ejemplo se excluyen estructuras de anillo con tres o más átomos de O adyacentes.

Explicación del procedimiento y productos intermedios

Los derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) se pueden preparar de distinta forma. A continuación se representan esquemáticamente los distintos procedimientos. Si no se indica lo contrario, los restos indicados presentan los significados anteriormente indicados.

Procedimiento A*Esquema 1: procedimiento A*

W¹ representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo

El procedimiento A describe la preparación de compuestos de estructura (IV) mediante reacción de compuestos de estructura (II) con (III).

Se muestra en el esquema 1 (procedimiento A) una posibilidad de preparar el producto intermedio (IV) a partir del compuesto (II). Se obtiene un compuesto de fórmula general (IV) a partir de un compuesto de fórmula general (III) mediante intercambio halógeno-metal y adición subsiguiente de un compuesto de fórmula (II) (véase, por ejemplo, Org. Lett. 2004, 6, 3083-3085).

El procedimiento A se lleva a cabo en presencia de un compuesto organometálico adecuado. Compuestos organometálicos preferentes son compuestos de organolitio (como, por ejemplo, butillitio) o reactivos de Grignard (como, por ejemplo, halogenuro de isopropilmagnesio).

El procedimiento A se lleva a cabo preferentemente con uso de uno o varios diluyentes. En la realización del procedimiento se tienen en cuenta preferentemente disolventes apróticos como, por ejemplo, dioxanos, glima, dietiléter o tetrahidrofurano. Se prefiere especialmente el uso de tetrahidrofurano.

Las temperaturas de reacción se pueden variar en la realización del procedimiento A en un gran intervalo. En el caso de reacciones de intercambio halógeno-metal se trabaja por lo general a temperaturas de -120 °C a +150 °C, preferentemente a temperaturas de -120 °C a +60 °C, con muy especial preferencia a -120 °C a 0 °C. Tras la adición del compuesto (II) se trabaja preferentemente a -80 °C a +50 °C.

Para la realización del procedimiento A se usa por mol de compuesto de fórmula (III) en general de 1 a 2 moles, preferentemente 1 mol del compuesto organometálico. La duración de la reacción es de 1 a 48 horas. El procesamiento se realiza según procedimientos habituales. En caso de necesidad se purifican los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar dado el caso también en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento B*Esquema 2: procedimiento B*

W¹ representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo

R^{1a} representa F, Cl, Br, I

- 5 El procedimiento B describe la preparación de compuestos de estructura (V-a) mediante halogenación de compuestos de estructura (IV).

Se obtiene un compuesto de fórmula general (V-a) en la que R^{1a} = F, Cl, Br e I, a partir de un compuesto de fórmula general (IV) mediante halogenación (véanse, por ejemplo, los documentos WO 06/133216, WO 04/108692, J. Med. Chem., 1991, 34, 108-122, EP0796846, J. Antibiot, 1988, 41, 134-138, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 5209-5212, Chem. Eur. J., 2004, 5640-5648, Russ. J. Org. Chem., 2007, 50-55).

- 10 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes inertes habituales en las condiciones de reacción o se puede realizar la reacción en mezclas de dos o varios de estos disolventes. Se prefiere usar el disolvente diclorometano.

Como fuentes de halógeno se puede usar, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre, selectflúor, deoxoflúor, cloruro de tionilo, PBr₃ y cloruro de metanosulfonilo.

- 15 Los materiales de partida y el agente de halogenación se usan en cantidades equimolares. El agente de halogenación se puede usar también en exceso. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de -80 °C a +80 °C y preferentemente de 0 °C a +40 °C, pero se puede llevar a cabo también a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de reacción y de la temperatura de reacción, pero se encuentra por lo general entre algunos minutos y 48 horas.

- 20 Tras finalización de la reacción se separan los compuestos (V-a) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso de necesidad se pueden purificar los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar dado el caso también en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento C

- 25 *Esquema 3: procedimiento C*



W¹ representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo

R^{1a} representa F, Cl, Br, I

- 30 Se muestra en el esquema 3 (procedimiento C) una posibilidad de preparar el producto intermedio (VI-a) a partir del compuesto (V-a).

Se obtiene un compuesto de fórmula general (VI-a) a partir de un compuesto de fórmula general (V-a) mediante intercambio halógeno-metal y subsiguiente adición de un electrófilo (por ejemplo, DMF), véase por ejemplo Tetrahedron, 2006, 62, 9017-9037; Org. Lett. 2005, 7, 339-342; Synthesis, 1987, 11, 998-1001.

- 35 El procedimiento C se lleva a cabo en presencia un compuesto organometálico adecuado. Son compuestos organometálicos preferentes compuestos de organolitio (como, por ejemplo, butillitio).

El procedimiento C se lleva a cabo preferentemente con uso de uno o varios diluyentes. En la realización del procedimiento C se tienen en cuenta preferentemente disolventes apróticos (como, por ejemplo, dioxanos, glima, dietiléter o tetrahidrofurano). Se prefiere especialmente dietiléter.

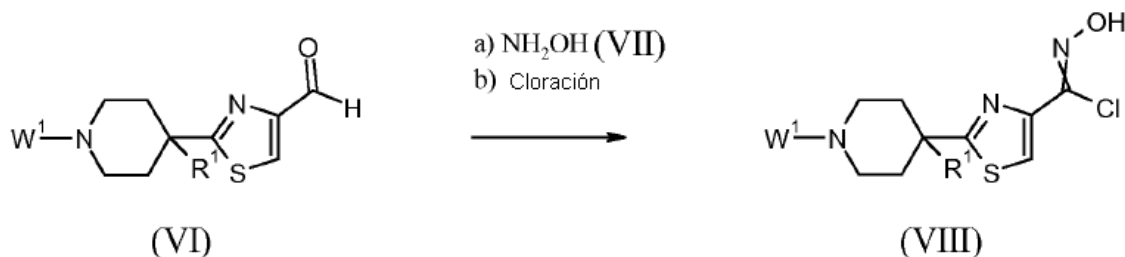
- 40 Las temperaturas de reacción pueden variar en la realización del procedimiento A en un gran intervalo. En el caso de reacciones de intercambio halógeno-metal se trabaja por lo general a temperaturas de -120 °C a +150 °C,

preferentemente a temperaturas de -120 °C a +60 °C, con muy especial preferencia de -120 °C a -70 °C. Tras la adición del compuesto (II) se trabaja preferentemente de -80 °C a +50 °C.

Para la realización del procedimiento C se usa por mol de compuesto de fórmula (V-a) en general de 1 a 2 moles, preferentemente de 1 mol del compuestos organometálico y del electrófilo. La duración de la reacción lleva de 1 a 48 horas. El procesamiento se realiza según procedimientos habituales. En caso de necesidad se purifican los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar dado el caso también en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento D

Esquema 4: procedimiento D



W¹ representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo

Se muestra en el esquema 4 (procedimiento D) una posibilidad de preparar el producto intermedio (VIII) a partir del compuesto (VI).

Se obtiene un compuesto de fórmula general (VIII) mediante condensación de un aldehído de fórmula (VI) con hidroxilamina (VII) y a continuación cloración (véanse, por ejemplo, los documentos WO 05/0040159, WO 08/013622 y Synthesis 1987, 11, 998-1001).

En el procedimiento D se hace reaccionar en primer lugar aldehído (VI) (VI con R¹ = H se encuentra disponible en Maybridge) e hidroxilamina (VII) (esquema 4, etapa (a)). La oxima correspondiente se clora a continuación en presencia de un agente de cloración adecuado. Son reactivos de cloración preferentes N-clorosuccinimida, HClO y cloro. Después de la etapa (a) del procedimiento D se puede procesar la mezcla de reacción según procedimientos habituales o se hace reaccionar con posterioridad directamente en la etapa (b).

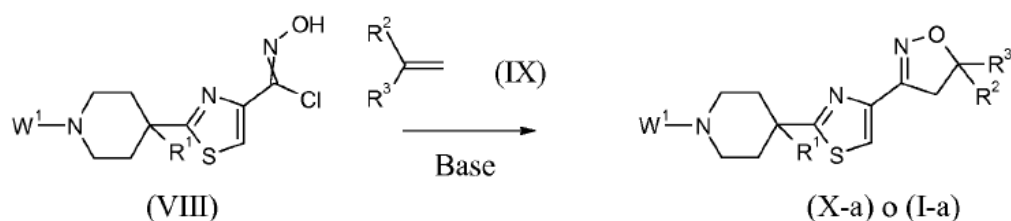
El procedimiento D se lleva a cabo preferentemente con uso de uno o varios diluyentes. En la etapa (a) del procedimiento D de acuerdo con la invención se usan preferentemente como disolventes, disolventes próticos como, por ejemplo, etanol. Tras la formación de la oxima correspondiente a partir del compuesto (VI) se diluye la mezcla de reacción en la etapa (b) con un disolvente adicional, por ejemplo, tetrahidofurano, y a continuación se provee con hipoclorito sódico acuoso. Igualmente se puede realizar la cloración con ayuda de N-clorosuccinimida en DMF.

Las temperaturas de reacción pueden variar en la realización del procedimiento D en un gran intervalo. En general se trabaja a temperaturas de -10 °C a +150 °C, preferentemente a temperaturas de 0 °C a +100 °C, con muy especial preferencia a la temperatura de reflujo del disolvente en la etapa (a) y de 0 °C a 30 °C en la etapa (b).

Para la realización del procedimiento D se usa por mol de compuesto de fórmula (VI) en general de 1 a 2 moles, preferentemente 1 mol de hidroxilamina (VII) y en general de 1 a 5 mol, preferentemente 1 mol de un reactivo de cloración. La duración de la reacción lleva de 1 a 48 horas. El procesamiento se realiza según procedimientos habituales. En caso de necesidad se pueden purificar los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar dado el caso también en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento E

Esquema 5: procedimiento E



W¹ representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo

- 5 Se muestra en el esquema 5 (procedimiento E) una posibilidad de preparar el producto intermedio (X-a) o los compuestos de fórmula (I-a) según la invención a partir del compuesto (VIII).

Se obtiene un compuesto de fórmula general (X-a) o (I-a) a partir de un alqueno de fórmula general (IX) y compuesto (VIII) mediante una reacción de cicloadición (véanse, por ejemplo, los documentos WO08/013622 y Synthesis, 1987, 11, 998-1001).

- 10 Los alquenos (IX) se encuentran comercialmente disponibles o se pueden adquirir a partir de precursores comercialmente disponibles según protocolos descritos en la literatura (por ejemplo, a partir de cetonas o aldehídos mediante una olefinación de Wittig o de Horner-Wadsworth-Emmons: Chem. Rev. 1989, 89, 863-927 y Julia Olefinierung: Tetrahedron Lett, 1973, 14, 4833-4836; Peterson-Olefinierung: J. Org. Chem. 1968, 33, 780).

- 15 El procedimiento E se lleva a cabo en presencia de una base adecuada. Son bases preferentes aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina), carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, hidrogenocarbonatos y fosfatos.

El procedimiento E se lleva a cabo preferentemente con uso de uno o varios diluentes. En la realización del procedimiento E se tienen en cuenta preferentemente disolventes orgánicos inertes (como, por ejemplo, tolueno y hexano). Igualmente se tiene en cuenta agua como disolvente. Alternativamente se puede llevar a cabo el procedimiento E en un exceso del alqueno (IX).

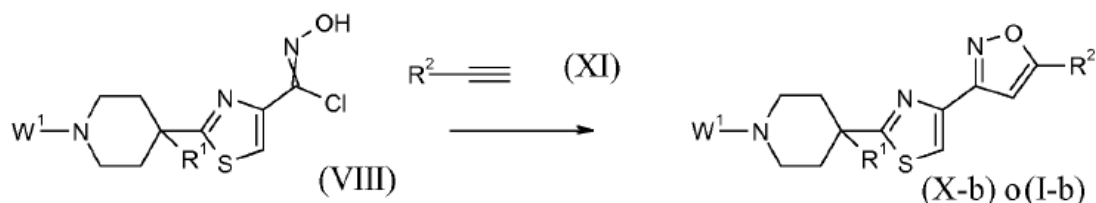
- 20 Normalmente se dispone una base adecuada y la olefina (IX) y se añade compuesto (VII). Alternativamente se disponen los compuestos (VIII) y (IX) y se añade una base adecuada.

Las temperaturas de reacción se pueden variar en la realización del procedimiento E en un amplio intervalo. En general se trabaja a temperaturas de -120 °C a +150 °C, preferentemente a temperaturas de -10 °C a +100 °C, con muy especial preferencia de 0 °C a 30 °C.

- 25 Para la realización del procedimiento E se usa por mol de compuesto de fórmula (VIII) en general de 0,5 a 5 mol, preferentemente 1 mol del alqueno (IX). La duración de la reacción lleva de 1 a 48 horas. El procesamiento se realiza según procedimientos habituales. En caso de necesidad se purifican los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar dado el caso también en la siguiente etapa sin purificación previa.

- 30 Procedimiento F

Esquema 6: procedimiento F



W¹ representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo

- 35 Se muestra en el esquema 6 (procedimiento F) una posibilidad de preparar el producto intermedio (X-b) o los compuestos de fórmula (I-b) según la invención a partir del compuesto (VIII).

Se obtiene un compuesto de fórmula general (X-b) o (I-b) a partir de un alquino de fórmula general (XI) y compuesto (VIII) mediante una reacción de cicloadición (véanse, por ejemplo, los documentos WO 08/013622, WO 05/040159 y Synthesis, 1987, 11, 998-1001).

- 5 Los alquinos (XI) se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de precursores que se adquieren comercialmente según protocolos descritas en la literatura (por ejemplo, a partir de cetonas o aldehídos mediante una reacción de Corey-Fuchs: Tetrahedron Lett. 1972, 36, 3769-3772, Seyferth-Gilbert-Homologisierung: J. Org. Chem., 1996, 61, 2540-2541, o con reactivo de Bestmann-Ohira: Synthesis 2004, 1, 59-62).

El procedimiento F se lleva a cabo en presencia de una base adecuada. Son bases preferentes aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina), carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, hidrogenocarbonatos y fosfatos.

- 10 El procedimiento F se lleva a cabo preferentemente con uso de uno o varios diluyentes. En la realización del procedimiento F se tienen en cuenta preferentemente disolventes orgánicos inertes como, por ejemplo, tolueno y hexano. Igualmente se tiene en cuenta agua como disolvente. Alternativamente se puede llevar a cabo el procedimiento F en un exceso de alquino (XI).

- 15 Normalmente se dispone una base adecuada y el alquino (XI) y se añade el compuesto (VIII). Alternativamente se disponen los compuestos (VIII) y (XI) y se añade una base adecuada.

Las temperaturas de reacción se pueden variar en la realización del procedimiento F en un amplio intervalo. En general se trabaja a temperaturas de -120 °C a +150 °C, preferentemente a temperaturas de -10 °C a +100 °C, con muy especial preferencia de 0 °C a 30 °C.

- 20 Para la realización del procedimiento F se usa por mol de compuesto de fórmula (VIII) en general de 0,5 a 5 mol, preferentemente 1 mol del alquino (XI). La duración de la reacción lleva de 1 a 48 horas. El procesamiento se realiza según procedimientos habituales. En caso de necesidad se purifican los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar dado el caso también en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento G

Esquema 7: procedimiento G



- 25 W¹ representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo
- Se muestra en el esquema 7 una posibilidad de sintetizar compuestos de fórmula (XII) a partir de compuestos (X) correspondientes.

- 30 Se transforma un compuesto de fórmula (X) en un compuesto de fórmula (XII) mediante procedimientos adecuados para la separación de grupos protectores, que se describen en la literatura ("Protective Groups in Organic Synthesis"; tercera edición; 1999; 494-653, y literatura ahí citada).

- 35 Se pueden separar grupos protectores terc-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo en medio ácido (por ejemplo, con ácido clorhídrico o de ácido trifluoroacético). Se pueden separar grupos protectores de acetilo en condiciones básicas (por ejemplo, con carbonato de potasio o con carbonato de cesio). Se pueden separar grupos protectores bencilícos por hidrogenólisis con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbón activo).

- 40 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes inertes habituales en las condiciones de reacción como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxanos), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ésteres de ácido carboxílico (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-2-imidazolinona, agua y ácido acético, o la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes.

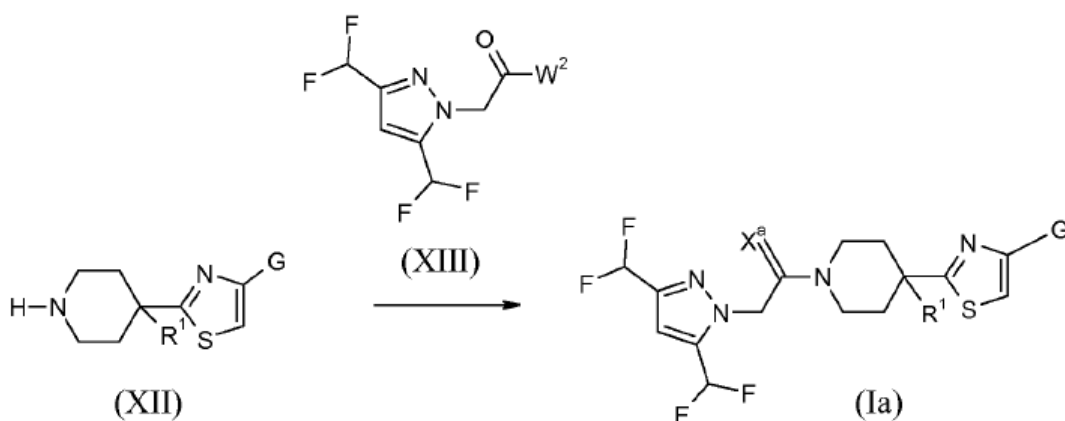
Se describen ácidos que se pueden usar para esta reacción de desprotección de grupos t-butoxicarbonilo y benciloxycarbonilo, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico u otros ácidos como se describen en la literatura (por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis"; tercera edición; 1999; página 494-653).

5 La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 150 °C, pero se puede llevar a cabo también a temperatura ambiente, pero se puede llevar a cabo también a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de reacción y de la temperatura de reacción pero se encuentra por lo general entre una media hora y 72 horas.

10 destilación o cromatografía o, en caso de que se desee, se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa. Además es posible aislar el compuesto de fórmula general (XII) como sal, por ejemplo, como sal del ácido clorhídrico o del ácido trifluoroacético.

Procedimiento H

Esquema 8: procedimiento H



W^2 representa cloro u OH

X^a representa oxígeno

Se muestra en el esquema 8 una posibilidad de sintetizar compuestos de fórmula (Ia), a partir de los compuestos (XII) correspondientes.

20 Se puede sintetizar un compuesto de fórmula general (Ia) análogamente a los protocolos descritos en la literatura (véase, por ejemplo, el documento WO 07/147336), mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto con la fórmula general (XII) correspondiente con un sustrato de fórmula general (XIIIa) con W^{2a} = cloro, dado el caso en presencia de un captador de ácido / base.

25 sintetizar mediante procesos descritos en la literatura (véanse, por ejemplo, los documentos WO 08/013622 y WO 08/013925). Adicionalmente se puede sintetizar un sustrato con la fórmula general (XIIIa) con W^{2a} = cloro, a partir del ácido correspondiente (W^{2b} = OH) mediante cloración con uso de procesos conocidos de la literatura (por ejemplo, Tetrahedron 2005, 61, 10827-10852, y literatura ahí citada).

30 Los sustituyentes en F pueden modificarse en todas las etapas de la síntesis en las que aparecen para los protocolos de reacción conocidos en general por el experto en la técnica. De este modo por ejemplo se pueden alquilar funcionalidades OH, NH₂ o SH según procedimientos conocidos con halogenuros o sulfatos adecuados (véase, por ejemplo, J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 388-390, 406-407, 411-415), acilar con uso de ácidos carboxílicos, 35 cloruros de ácido carboxílico o anhídridos de ácido carboxílico adecuados (véase J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 392-400, 409, 417-419) o se sulfonilan con uso de cloruros de sulfonilo adecuados (véase, J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 496-500). También se pueden transformar mediante compuestos hidroxí con agentes de halogenación en halogenuros correspondientes (véase, por ejemplo, J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and 40 Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 431-434). Estos halogenuros se pueden etilificar de nuevo con ayuda de compuestos hidroxí adecuados (véase, por ejemplo, J. March: Advanced Organic Chemistry -

Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 388-390). Adicionalmente se pueden reducir las funcionalidades carbonilo según procedimientos habituales, dando compuestos hidroxí correspondientes (véase, por ejemplo, J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 443, 910-918) o en el caso de aldehídos se oxidan dando ácidos carboxílicos (véase, por ejemplo, J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 701-703), que se pueden transformar de nuevo en los ésteres correspondientes (véase, por ejemplo, J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 393-396). Finalmente se pueden oxidar tioéteres con uso de agentes oxidantes adecuados dando sulfóxidos o sulfonas (véase, por ejemplo, J. March: Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 1201-1202). Se encuentran ejemplos de tales reacciones en la parte experimental de esta solicitud.

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

Se usa al menos un equivalente de un captador de ácido / de una base (por ejemplo, base de Hünig, trietilamina o captadores de ácido poliméricos que se adquieren en el mercado) en relación al material de partida de fórmula general (XII). Si el material de partida es una sal se necesitan al menos dos equivalentes del captador de ácido.

La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C a 100 °C y preferentemente de 20 °C a 30 °C, pero se puede llevar a cabo también a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero se encuentra en general entre algunos minutos y 48 horas. Tras finalizar la reacción se separan los compuestos (I) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso de necesidad se pueden purificar los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar dado el caso también en la siguiente etapa sin purificación previa.

Alternativamente se sintetiza un compuesto de fórmula (Ia) también a partir del compuesto correspondiente de fórmula (XII) con un sustrato de fórmula (XIIIb) con $W^{2b} = OH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento análogamente a las prescripciones descritas en la literatura (por ejemplo, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y referencias ahí citadas).

Reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, reactivos de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 4-dimetilamino-piridina, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 1-hidroxi-benzotriazol, hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio, etc.).

Se puede usar en la reacción, dado el caso, una base como, por ejemplo, trietilamina o base de Hünig.

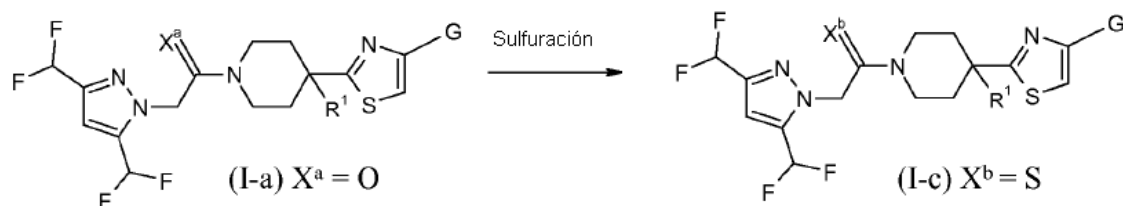
Como disolventes se pueden usar todos los disolventes inertes habituales en las condiciones de reacción como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno,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

La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C – 100 °C y preferentemente de 0 °C a 30 °C, pero se puede llevar a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero se encuentra en general entre algunos minutos y 48 horas.

Tras finalizar la reacción, se separan los compuestos (Ia) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales. En caso de necesidad se pueden purificar los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía o se pueden usar, dado el caso, también en la siguiente etapa sin purificación previa.

Procedimiento I

Esquema 9: procedimiento I



Se muestra en el esquema 9 una posibilidad de sintetizar compuestos de fórmula (I-c), en la que X^b = azufre a partir de compuestos (I-a) correspondientes, en los que X^a es oxígeno.

- 5 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes inertes habituales en las condiciones de reacción como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ésteres de ácido carboxílico (por ejemplo, acetato de etilo) y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), y la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son cloroformo y 1,2-dimetoxietano.

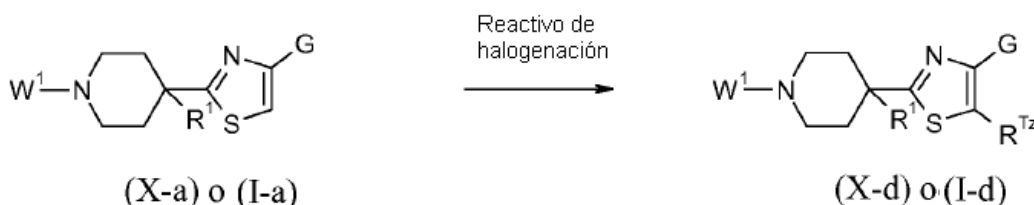
- 15 Reactivos de sulfuración adecuados son, por ejemplo, reactivo de Lawesson (véase, Tetrahedron 1986, 42, 6555-6564, Tetrahedron Lett. 1993, 46, 7459-7462) y pentasulfuro de fósforo. Se usan el material de partida y el reactivo de sulfuración en cantidades equimolares, pero el reactivo de sulfuración se puede usar, dado el caso, también en exceso.

- 20 La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de 0 °C a 150 °C y preferentemente de 0 °C a 100 °C, pero se puede llevar a cabo también a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero por lo general se encuentra entre algunos minutos y 48 horas.

Tras finalizar la reacción, se separan los compuestos (Ib), en los que X^b = azufre, de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales. En caso de necesidad se purifican los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Procedimiento J

- 25 Esquema 10: procedimiento J



W^1 representa acetilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo

R^{Tz} representa un halógeno

- 30 Se muestra en el esquema 10 (procedimiento J) una posibilidad de preparar el producto intermedio (X-d) o los compuestos de fórmula (I-d) de acuerdo con la invención de fórmula (I-d) a partir del compuesto (X-a) o (I-a).

Se obtiene un compuesto de fórmula general (X-d) o (I-d) a partir del compuesto (X-a) o (I-a) mediante halogenación (véanse, por ejemplo, los documentos WO 08/013622, WO 05/040159 y Synthesis, 1987, 11, 998-1001).

- 35 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes inertes habituales en las condiciones de reacción como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético) y ésteres de ácido carboxílico (por ejemplo, acetato de etilo), y la reacción se puede llevar a cabo en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los

disolventes preferentes son cloroformo y ácido acético.

Reactivos de halogenación preferentes son, por ejemplo, N-clorosuccinimida, HClO y cloro (reactivos de cloración), N-bromosuccinimida, HBrO y bromo (reactivos de brominación), N-fluorodibencenosulfonimidaz (NFSI) y F₂ (reactivos de fluoración) o N-yodosuccinimida, ICl y yodo (reactivos de yodinación, véase J. March: *Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structures*, cuarta edición (1992), Wiley, Nueva York, páginas 531-534; D. Kikelj, U. Urleb in *Science of Synthesis*, 11 (2001), páginas 749-751). Se usan el material de partida y el reactivo de halogenación en cantidades equimolares, pero el reactivo de halogenación se puede usar dado el caso también en exceso.

La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas de -10 °C a +200 °C, y preferentemente de 0 °C a 100 °C, pero se puede llevar a cabo también a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero en general se encuentra entre algunos minutos y 48 horas.

Tras finalizar la reacción, se separan los compuestos (X-d) o (I-d) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales. En caso de necesidad se pueden purificar los compuestos mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Un objeto adicional de la invención se refiere al uso no médico de derivados de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la invención para combatir microorganismos no deseados.

Un objeto adicional de la invención se refiere a un agente para combatir microorganismos no deseados, que comprende al menos un derivado de bi(difluorometil)tiazol de acuerdo con la presente invención.

Además la invención se refiere a un procedimiento para combatir microorganismos no deseados, caracterizado porque los derivados de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la invención se aplican sobre los microorganismos y/o en su hábitat.

Además la invención se refiere a una semilla que se trató con al menos un derivado de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la invención.

Un último objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la protección de semilla frente a microorganismos no deseados con uso de una semilla tratada con al menos un derivado de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la presente invención.

Las sustancias de acuerdo con la invención presentan un efecto microbicida fuerte y se pueden usar para combatir microorganismos no deseados como hongos y bacterias, en protección de plantas y en protección de materiales.

Los derivados de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la invención de fórmula (I) poseen muy buenas propiedades fungicidas y se pueden usar en la protección de plantas, por ejemplo, para combatir *Plasmodiophoromycetes*, *Oomycetes*, *Chytridiomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes* y *Deuteromycetes*.

En la protección de plantas se pueden usar bactericidas para combatir *Pseudomonadaceae*, *Rhizobiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Corynebacteriaceae* y *Streptomycetaceae*.

Los agentes fungicidas de acuerdo con la invención se pueden usar curativa o protectoramente para combatir hongos fitopatógenos. La invención se refiere por tanto a procedimientos curativos y protectores para combatir hongos fitopatógenos con el uso de principios activos o agentes de acuerdo con la invención, que se aplican sobre la semilla, la planta o partes de planta, los frutos o el suelo en el que crecen las plantas.

Los agentes de acuerdo con la invención para combatir hongos fitopatógenos en protección de plantas comprenden una cantidad efectiva, pero no fitotóxica, de los principios activos de acuerdo con la invención. "Cantidad efectiva, pero no fitotóxica" significa una cantidad de los agentes de acuerdo con la invención que es suficiente, por un lado, para controlar satisfactoriamente o eliminar completamente la enfermedad fúngica de la planta y que, por otro lado, no conduce a síntoma notorio alguno de fitotoxicidad. Esta cantidad aplicada puede variar en general en un intervalo mayor. Depende de varios factores, por ejemplo, de los hongos que se van a combatir, la planta, las condiciones climáticas, y los compuestos activos de los agentes de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención, se pueden tratar todas las plantas y partes de la planta. Por plantas se entienden, a este respecto, todas las plantas y poblaciones de plantas, como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo de aparición natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante procedimientos de crianza y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de tecnología genética o combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las especies de plantas protegibles por el derecho de protección de variedades o las variedades de plantas no protegibles. Por partes de planta debe entenderse todas las partes y órganos de la planta

aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, citándose por ejemplo hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos y semillas, así como raíces, tubérculos y rizomas. Pertenecen a las partes de planta también productos de cosecha así como material de reproducción vegetativa y generativa, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, acodos y semillas.

- 5 Como plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención se puede hacer mención a las siguientes: algodón, lino, vid, frutas, hortalizas como *Rosaceae* sp. (por ejemplo, frutos de pepita tales como manzanas y peras, pero también frutos de hueso tales como albaricoques, fresas, almendras y melocotones, bayas tales como fresas), *Ribesioideae* sp., *Juglandaceae* sp., *Betulaceae* sp., *Anacardiaceae* sp., *Fagaceae* sp., *Moraceae* sp., *Oleaceae* sp., *Actinidaceae* sp., *Lauraceae* sp., *Musaceae* sp. (por ejemplo, bananos y plantaciones de bananos), *Rubiaceae* sp. (por ejemplo, café), *Theaceae* sp., *Sterculiaceae* sp., *Rutaceae* sp. (por ejemplo, limones, naranjas y uvas); *Solanaceae* sp. (por ejemplo, tomates), *Liliaceae* sp., *Asteraceae* sp. (por ejemplo, lechuga), *Umbelliferae* sp., *Cruciferae* sp., *Chenopodiaceae* sp., *Cucurbitaceae* sp. (por ejemplo, pepino), *Alliaceae* sp. (por ejemplo, puerro y cebolla), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo, guisantes); plantas de cultivo como *Gramineae* sp. (por ejemplo, maíz, cereales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y triticale), *Asteraceae* sp. (por ejemplo, girasol), *Brassicaceae* sp. (por ejemplo, repollo blanco, repollo rojo, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, colinabo, rábano así como también colza, nabina, mostaza, rábano picante y berro), *Fabaceae* sp. (por ejemplo, cacahuets y habas), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo, haba de soja), *Solanaceae* sp. (por ejemplo, patatas), *Chenopodiaceae* sp. (por ejemplo, remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelga, remolacha roja); cultivos hortícolas y ornamentales en jardines y bosques; así como también homólogos de estos cultivos modificados genéticamente.
- 20 A modo de ejemplo, pero de forma no limitativa, son de mencionar algunos agentes patógenos de enfermedades fúngicas que se pueden tratar de acuerdo con la invención:

enfermedades provocadas por agentes patógenos de *Echten Mehltau*, como, por ejemplo, por especies de *Blumeria*, como por ejemplo *Blumeria graminis*; especies de *Podosphaera*, como por ejemplo *Podosphaera leucotricha*; especies de *Sphaerotheca*, como por ejemplo *Sphaerotheca fuliginea*; especies de *Uncinula*, como por ejemplo *Uncinula necator*;

enfermedades provocadas por agentes patógenos de enfermedades de la roya como, por ejemplo, por especies de *Gymnosporangium*, como por ejemplo *Gymnosporangium sabinae*; especies de *Hemileia*, como por ejemplo *Hemileia vastatrix*; especies de *Phakopsora*, como por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi* y *Phakopsora meibomia*; especies de *Puccinia*, como por ejemplo *Puccinia recondita*, *Puccinia graminis* o *Puccinia striiformis*; especies de *Uromyces*, como por ejemplo *Uromyces appendiculatus*;

enfermedades provocadas por agentes patógenos del grupo de oomicetos como, por ejemplo, por especies de *Albugo*, como, por ejemplo *Albugo Candida*; especies de *Bremia*, como por ejemplo *Bremia lactucae*; especies de *Peronospora*, como por ejemplo *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; especies de *Phytophthora*, como por ejemplo *Phytophthora infestans*; especies de *Plasmopara*, como por ejemplo *Plasmopara viticola*; especies de *Pseudoperonospora*, como por ejemplo *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*; especies de *Pythium*, como por ejemplo *Pythium ultimum*;

enfermedades de la niebla seca y marchitamiento de hojas provocadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, como por ejemplo *Alternaria solani*; especies de *Cercospora*, como por ejemplo *Cercospora beticola*; especies de *Cladosporium*, como por ejemplo *Cladosporium cucumerinum*; especies de *Cochliobolus*, como por ejemplo *Cochliobolus sativus* (formas de conidios: *Drechslera*, Sin: *Helminthosporium*) o *Cochliobolus nivabeanus*; especies de *Colletotrichum*, como por ejemplo *Colletotrichum lindemuthianum*; especies de *Cycloconium*, como por ejemplo *Cycloconium oleaginum*; especies de *Diaporthe*, como por ejemplo *Diaporthe citri*; especies de *Elsinoe*, como por ejemplo *Elsinoe fawcettii*; especies de *Gloeosporium*, como por ejemplo *Gloeosporium laeticolor*; especies de *Glomerella*, como por ejemplo *Glomerella cingulata*; especies de *Guignardia*, como por ejemplo *Guignardia bidwellii*; especies de *Leptosphaeria*, como por ejemplo *Leptosphaeria maculans*; especies de *Magnaporthe*, como por ejemplo *Magnaporthe grisea*; especies de *Microdochium*, como por ejemplo *Microdochium nivale*; especies de *Mycosphaerella*, como por ejemplo *Mycosphaerella graminicola*, *Mycosphaerella arachidicola* o *Mycosphaerella fijiensis*; especies de *Phaeosphaeria*, como por ejemplo *Phaeosphaeria nodorum*; especies de *Pyrenophora*, como por ejemplo *Pyrenophora teres* o *Pyrenophora tritici*; especies de *Ramularia*, como por ejemplo *Ramularia collo-cygni* o *Ramularia areola*; especies de *Rhynchosporium*, como por ejemplo *Rhynchosporium secalis*; especies de *Septoria*, como por ejemplo *Septoria apii* o *Septoria lycopersici*; especies de *Stagonospora*, como por ejemplo *Stagonospora nodorum*; especies de *Typhula*, como por ejemplo *Typhula incarnata*; especies de *Venturia*, como por ejemplo *Venturia inaequalis*;

enfermedades de las raíces y de los tallos provocadas, por ejemplo, por especies de *Corticium*, como por ejemplo *Corticium graminearum*; especies de *Fusarium*, como por ejemplo *Fusarium oxysporum*; especies de *Gaeumannomyces*, como por ejemplo *Gaeumannomyces graminis*; especies de *Plasmodiophora*, como por ejemplo *Plasmodiophora brassicae*; especies de *Rhizoctonia*, como por ejemplo *Rhizoctonia solani*; especies de *Sarocladium*, como por ejemplo *Sarocladium oryzae*; especies de *Sclerotium*, como por ejemplo *Sclerotium*

oryzae; especies de *Tapesia*, como por ejemplo *Tapesia acuformis*; especies de *Thielaviopsis*, como por ejemplo *Thielaviopsis basicola*;

enfermedades de espigas y panículas (mazorcas de maíz inclusive) provocadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, como por ejemplo *Alternaria spp.*; especies de *Aspergillus*, como por ejemplo *Aspergillus flavus*; especies de *Cladosporium*, como por ejemplo *Cladosporium spp.*; especies de *Claviceps*, como por ejemplo *Claviceps purpurea*; especies de *Fusarium*, como por ejemplo *Fusarium culmorum*; especies de *Gibberella*, como por ejemplo *Gibberella zeae*; especies de *Monographella*, como por ejemplo *Monographella nivalis*; especies de *Stagonospora*, como por ejemplo *Stagonospora nodorum*;

enfermedades provocadas por ustilaginales como, por ejemplo, por especies de *Sphacelotheca*, como por ejemplo *Sphacelotheca reiliana*; especies de *Tilletia*, como por ejemplo *Tilletia caries* o *Tilletia controversa*; especies de *Urocystis*, como por ejemplo *Urocystis occulta*; especies de *Ustilago*, como por ejemplo *Ustilago nuda*;

putrefacción de la fruta provocada, por ejemplo, por especies de *Aspergillus*, como por ejemplo *Aspergillus flavus*; especies de *Botrytis*, como por ejemplo *Botrytis cinerea*; especies de *Penicillium*, como por ejemplo *Penicillium expansum* o *Penicillium purpurogenum*; especies de *Rhizopus*, como por ejemplo *Rhizopus stolonifer*; especies de *Sclerotinia*, como por ejemplo *Sclerotinia sclerotiorum*; especies de *Verticillium*, como por ejemplo *Verticillium alboatrum*;

putrefacciones y marchitación de semillas, así como enfermedades de arbolitos, provocadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, como por ejemplo *Alternaria brassicicola*; especies de *Aphanomyces*, como por ejemplo *Aphanomyces euteiches*; especies de *Aspergillus*, como por ejemplo *Aspergillus flavus*; especies de *Cladosporium*, como por ejemplo *Cladosporium herbarum*; especies de *Cochliobolus*, como por ejemplo *Cochliobolus sativus*; (forma de conidios: *Drechslera*, *Bipolaris* Syn: *Helminthosporium*); especies de *Colletotrichum*, como por ejemplo *Colletotrichum coccodes*; especies de *Fusarium*, como, por ejemplo, *Fusarium culmorum*; especies de *Gibberella*, como por ejemplo *Gibberella zeae*; especies de *Macrophomina*, como por ejemplo *Macrophomina phaseolina*; especies de *Microdochium*, como por ejemplo *Microdochium nivale*; especies de *Monographella*, como por ejemplo *Monographella nivalis*; especies de *Penicillium*, como por ejemplo *Penicillium expansum*; especies de *Phoma*, como por ejemplo *Phoma lingam*; especies de *Phomopsis*, como por ejemplo *Phomopsis sojae*; especies de *Phytophthora*, como por ejemplo *Phytophthora cactorum*; especies de *Pyrenophora*, como por ejemplo *Pyrenophora graminea*; especies de *Pyricularia*, como por ejemplo *Pyricularia oryzae*; especies de *Pythium*, como por ejemplo *Pythium ultimum*; especies de *Rhizoctonia*, como por ejemplo *Rhizoctonia solani*; especies de *Rhizopus*, como por ejemplo *Rhizopus oryzae*; especies de *Sclerotium*, como por ejemplo *Sclerotium rolfsii*; especies de *Septoria*, como por ejemplo *Septoria nodorum*; especies de *Typhula*, como por ejemplo *Typhula incarnata*; especies de *Verticillium*, como por ejemplo *Verticillium dahliae*;

enfermedades cancerígenas, agallas y excrecencias nudosas, provocadas, por ejemplo, por especies de *Nectria*, como por ejemplo *Nectria galligena*;

enfermedades marchitantes provocadas, por ejemplo, por especies de *Monilinia*, como por ejemplo *Monilinia laxa*;

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

enfermedades degenerativas de plantas leñosas provocadas, por ejemplo, por especies de *Esca*, como por ejemplo *Phaemoniella clamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* y *Fomitiporia mediterranea*; especies de *Ganoderma*, como por ejemplo *Ganoderma boninense*;

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

enfermedades de bulbos de plantas provocadas, por ejemplo, por especies de *Rhizoctonia*, como por ejemplo *Rhizoctonia solani*; especies de *Helminthosporium*, como por ejemplo, *Helminthosporium solani*;

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

Preferentemente se pueden combatir las siguientes enfermedades de habas de soja:

enfermedades fúngicas en hojas, tallos, vainas y semillas causadas, por ejemplo, por mancha foliar por *Alternaria* (*Alternaria spec. atrans tenuissima*), antracnosis (*Colletotrichum gloeosporoides dematium* var. *truncatum*), mancha parda (*Septoria glycines*), mancha foliar y añublo de la hoja por *Cercospora* (*Cercospora*

- 5 *kikuchii*), añublo de la hoja por *Choanephora* (*Choanephora infundibulifera trispora* (Syn.)), mancha foliar por *Dactuliophora* (*Dactuliophora glycines*), mildiu de la remolacha (*Peronospora manshurica*), añublo por *Drechslera* (*Drechslera glycini*), mancha foliar de ojo de rana (*Cercospora sojae*), mancha foliar por *Leptosphaerulina* (*Leptosphaerulina trifolii*), mancha foliar por *Phyllosticta* (*Phyllosticta sojaecola*), añublo de la vaina y tronco (*Phomopsis sojae*), oidio de los cereales (*Microsphaera diffusa*), mancha foliar por *Pyrenochaeta* (*Pyrenochaeta glycines*), rizoctonia aérea, de follaje, y añublo de telaraña (*Rhizoctonia solani*), roya (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomia*), sarna (*Sphaceloma glycines*), añublo de la hoja por *Stemphylium* (*Stemphylium botryosum*), Target Spot (*Corynespora cassicola*).
- 10 Enfermedades fúngicas en raíces y de la base del tallo causadas, por ejemplo, por podredumbre de la raíz negra (*Calonectria crotalariae*), podredumbre de carbón vegetal (*Macrophomina phaseolina*), añublo o marchitamiento por *Fusarium*, podredumbre de la raíz y podredumbre de vaina y collar (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium orthoceras*, *Fusarium semitectum*, *Fusarium equiseti*), podredumbre de la raíz por *Mycileptodiscus* (*Mycileptodiscus terrestris*), *Neocosmospora* (*Neocosmopora vasinfesta*), añublo de vaina y tronco (*Diaporthe phaseolorum*), cáncer de tronco (*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*), podredumbre por *Phytophthora* (*Phytophthora megasperma*), podredumbre
- 15 parda del tronco (*Phialophora gregata*), podredumbre por *Pythium* (*Pythium aphanidermatum*, *Pythium irregulare*, *Pythium debaryanum*, *Pythium myriotylum*, *Pythium ultimum*), podredumbre de la raíz por *Rhizoctonia*, putrefacción del tronco, y enfermedad de los plantones (*Rhizoctonia solani*), putrefacción del tronco por *Sclerotinia* (*Sclerotinia sclerotiorum*), añublo por *Sclerotinia Southern* (*Sclerotinia rolfsii*), podredumbre de la raíz por *Thielaviopsis* (*Thielaviopsis basicola*).
- 20 Los principios activos de acuerdo con la invención presentan también un efecto reforzante muy bueno en plantas, por tanto son adecuados para la movilización de fuerzas de defensa propias de la planta frente a infestación por microorganismos no deseados.
- 25 Por sustancias de refuerzo de plantas (que inducen resistencia) se entiende a este respecto aquellas sustancias que pueden estimular el sistema defensivo de plantas de modo que las plantas tratadas en la inoculación subsiguiente con organismos no deseados desarrollan resistencia contra estos microorganismos.
- 30 Por microorganismos no deseados se entienden en el presente caso hongos fitopatógenos y bacterias. Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden usar por tanto para proteger plantas en un periodo de tiempo deseado tras el tratamiento contra la infestación por los agentes patógenos dañinos citados. El periodo de tiempo dentro del cual se desarrolla esta protección se extiende en general de 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días tras el tratamiento de las plantas con los principios activos.
- 35 La buena tolerancia de las plantas a los principios activos en las concentraciones necesarias para combatir enfermedades de plantas permite un tratamiento de partes de plantas aéreas, de plantas y semillas y del suelo.
- A este respecto se pueden usar con éxito especialmente bueno los principios activos de acuerdo con la invención para combatir enfermedades en cultivos de vino, frutales, patatas y hortalizas como, por ejemplo particularmente
- 40 contra hongos de Mehltau falsos, oomicetos, como por ejemplo especies de *Phytophthora*, *Plasmopara*, *Pseudoperonospora* y *Pythium*.
- Los principios activos de acuerdo con la invención son adecuados también para el aumento del rendimiento de la cosecha. Estos son además de baja toxicidad y presentan una buena tolerancia de las plantas.
- 45 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar, dado el caso, en concentraciones o cantidades de aplicación determinadas también como herbicidas, protectores, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo, como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluyendo agentes contra viroides) o como agentes contra MLO (organismo similar a micoplasma) y RLO (organismo similar a Rickettsia). Pueden usarse, dado el caso, también como insecticidas. Se pueden usar, dado el caso, también como productos intermedios o iniciales para la síntesis de otros principios activos.
- 50 Los principios activos de acuerdo con la invención son adecuados por su buena tolerancia de las plantas, toxicidad favorable en animales de sangre caliente y buena tolerancia ambiental para la protección de plantas y órganos de plantas, para aumentar los rendimientos de cosecha, mejorar la calidad de los productos de cosecha en agricultura, en horticultura, en cría de animales, en bosques, en jardines e instalaciones de tiempo libre, en la protección de existencias y materiales, así como en el sector de la higiene. Se pueden usar preferentemente como agentes fitosanitarios. Son eficaces contra los tipos de sensibilidad normal y resistentes, así como contra todos o algunos de los estados de desarrollo.
- 55 El tratamiento de acuerdo con la invención de plantas y partes de planta con los principios activos o agentes se realiza directamente o mediante acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, rociado, pulverización, regado, vaporización, espolvoreo, nebulización, dispersión, espumación, pintado, untado, vertido (brebajes), riego por goteo y en material reproductivo, especialmente en semillas, además de desinfección en seco, desinfección en húmedo,

incrustaciones, envolturas de una o varias capas y similares. Además también es posible aplicar los principios activos según los procedimientos de ultra-bajo volumen o inyectar el preparado de principio activo o propiamente el principio activo en el suelo.

- 5 Los principios activos o agentes de acuerdo con la invención se pueden usar además en la protección de materiales para la protección de materiales industriales contra la infestación y destrucción por microorganismos no deseados como, por ejemplo, hongos.

10 Por materiales industriales se entienden en lo que respecta al presente contexto materiales sin vida, que se pueden producir para el uso en la industria. Por ejemplo, pueden ser materiales industriales que se deberían proteger contra el cambio o la destrucción microbiana con los principios activos de acuerdo con la invención, adhesivos, pegamentos, papel y cartón, materiales textiles, cuero, madera, pinturas y artículos de plástico, lubricantes refrigeradores y otros materiales, que pueden ser infestados o destruidos por microorganismos. En el contexto de materiales que se deben proteger se encuentran también partes de instalaciones de producción, por ejemplo circuitos de refrigeración que se pueden ver perjudicados por la multiplicación de hongos y/o microorganismos. En el contexto de la presente invención son de mencionar como materiales industriales preferentemente adhesivos, 15 pegamentos, papel y cartón, cuero, madera, pinturas, lubricantes refrigeradores y líquidos de transmisión de calor, con particular preferencia madera. Los principios activos o agentes de acuerdo con la invención pueden evitar efectos desventajosos como putrefacción, deterioro, dis- y decoloración o enmohecimiento.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención para combatir hongos no deseados se puede usar también para la protección de los denominados artículos de almacén. A este respecto por "artículos de almacén" se entienden sustancias naturales de origen vegetal o animal y sus formas procesadas, que se han tomado de la naturaleza para los que se desea protección a largo plazo. Se pueden proteger artículos de almacén de origen vegetal, tales como plantas o partes de las mismas, por ejemplo, troncos, hojas, tubérculos, semillas, frutas, granos, en el estado recién cosechado o en forma procesada, tal como pre-secados, humedecidos, triturados, molidos, prensados o tostados. Los artículos de almacén también comprenden madera, bien en la forma de madera cruda, tal como madera de 25 construcción, postes y barreras de tendido eléctrico, o en la forma de productos acabados, como muebles. Los artículos de almacén de origen animal son, por ejemplo, pellejos, cuero, pieles y cabellos. Los principios activos de acuerdo con la presente invención pueden evitar efectos desventajosos, tales como putrefacción, deterioro, dis- y decoloración o enmohecimiento.

30 Como microorganismos capaces de provocar una degradación o un cambio de los materiales industriales, son de citar, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y organismos mucilagenosos. Los principios activos de acuerdo con la invención actúan preferentemente contra hongos, particularmente mohos, hongos que decoloran la madera y hongos que destruyen la madera (basidiomicetos), así como contra organismos mucilagenosos y algas. Se pueden citar microorganismos de los siguientes géneros como ejemplos: *Alternaria*, como *Alternaria tenuis*, *Aspergillus*, como *Aspergillus niger*, *Chaetomium*, como *Chaetomium globosum*, *Coniophora*, como *Coniophora puetana*, *Lentinus*, como *Lentinus tigrinus*, *Penicillium*, como *Penicillium glaucum*, *Polyporus*, como *Polyporus versicolor*, 35 *Aureobasidium*, como *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma*, como *Sclerophoma pityophila*, *Trichoderma*, como *Trichoderma viride*, *Escherichia*, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, como *Pseudomonas aeruginosa*, y *Staphylococcus*, como *Staphylococcus aureus*.

40 La presente invención se refiere además a un agente para combatir microorganismos no deseados, que comprende al menos uno de los derivados de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la invención. Preferentemente se trata de agentes fungicidas que contienen agentes coadyuvantes, disolventes, vehículos, tensioactivos o extensores de uso en agricultura.

45 De acuerdo con la invención vehículo significa una sustancia natural o sintética, orgánica o inorgánica que se mezcla o combina con los principios activos para hacerlo más fácil de aplicar, especialmente para la aplicación a plantas o partes de plantas o semillas. El vehículo, que puede ser sólido o líquido, es en general inerte y debería ser adecuado para el uso en agricultura.

50 Se tienen en cuenta como vehículos sólidos por ejemplo, sales de amonio y polvos minerales naturales como caolín, arcilla, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas y polvos minerales sintéticos como sílice de alta dispersión, óxido y silicatos de aluminio; como vehículos sólidos para gránulos se tienen en cuenta: por ejemplo, rocas naturales rotas y fraccionadas como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, así como gránulos sintéticos de polvos inorgánicos y orgánicos, así como gránulos de material orgánico como papel, serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco; como agentes emulsionantes y/o espumantes se tienen en cuenta: por ejemplo, agentes emulsionantes no ionogénicos y aniónicos como éster de ácido graso y polioxietileno, éteres de alcohol graso y polioxietileno, por ejemplo, alquilaril-poliglicoléteres, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, 55 arilsulfonatos, así como hidrolizados de albúmina; como agentes de dispersión se tienen en cuenta sustancias no iónicas y/o iónicas, por ejemplo, de las clases de alcohol-POE- y/o POP-éteres, ésteres de ácido y/o de POP- POE, alquil-aril- y/o POP- POE-éteres, aductos grasos y/o de POP- POE, derivados de POE- y/o POP-poliol, aductos de POE- y/o POP-sorbitán o azúcar, sulfatos, sulfonatos y fosfatos de alquilo o arilo o los aductos de PO-éter

correspondientes. Además de oligo- o polímeros adecuados, por ejemplo partiendo de monómeros vinílicos, de ácido acrílico, de EO y/o PO solo o en combinación con, por ejemplo, (poli)-alcoholes o (poli)-aminas. Además pueden ser de uso lignina y sus derivados de ácido sulfónico, celulosas simples y modificadas, ácidos sulfónicos aromáticos y/o alifáticos así como sus aductos con formaldehído.

5 Los principios activos se pueden transformar en las formulaciones habituales como soluciones, emulsiones, polvos humectables para pulverización, suspensiones basadas en agua o en aceite, polvos, productos en polvo, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos para dispersión, concentrados de suspensión-emulsión, sustancias naturales impregnadas con principio activo, sustancias sintéticas impregnadas con principio activo, fertilizantes así como microencapsulaciones en sustancias poliméricas.

10 Los principios activos se pueden aplicar como tales, en forma de sus formulaciones o las formas de aplicación preparadas a partir de estas, como soluciones, emulsiones, suspensiones basadas en agua o aceite, polvos, polvos para rociar, pastas, polvos solubles, agentes para espolvorear, gránulos solubles, gránulos para dispersión, concentrados de suspensión-emulsión, sustancias naturales impregnadas con principio activo, sustancias sintéticas impregnadas con principio activo, fertilizantes así como microencapsulaciones en sustancias poliméricas listos para uso. La aplicación se lleva a cabo habitualmente, por ejemplo, mediante vertido, pulverización, atomización, dispersión, empolvado, espumación, pintado y similares. Es posible además aplicar los principios activos según el procedimiento de ultra-bajo volumen o inyectar el preparado de principio activo o el principio activo propiamente en el suelo. Se puede tratar también la semilla de las plantas.

20 Las formulaciones citadas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante mezcla de los principios activos con al menos un extensor, disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o agente de fijación, humectante, repelente de agua, dado el caso agentes secantes y estabilizadores UV y dado el caso colorantes y pigmentos, antiespumantes, agentes conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas habituales así como otros coadyuvantes de procesamiento.

25 Los agentes de acuerdo con la invención no comprenden solo formulaciones que ya están listas para uso y se pueden aplicar con un equipo adecuado sobre las plantas o la semilla, sino también concentrados comerciales que se deben diluir con agua antes del uso.

30 Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden presentar como tales o en sus formulaciones (comerciales), así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas en mezcla con otros principios activos (conocidos) como insecticidas, atractores, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, protectores o semioquímicos.

Como coadyuvantes pueden ser de uso aquellas sustancias que son adecuadas para conferir al propio agente y/o a preparaciones derivadas de este (por ejemplo, líquidos de pulverización, desinfectantes de semillas) propiedades especiales, como determinadas propiedades técnicas y/o también propiedades biológicas especiales. Como coadyuvantes típicos se tienen en cuenta: extensores, disolventes y vehículos.

35 Como extensores son adecuados, por ejemplo, agua, líquidos químicos orgánicos polares y no polares, por ejemplo, de la clase de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, clorobencenos), los alcoholes y polioles (que eventualmente pueden estar sustituidos, eterificados y/o esterificados), las cetonas (como acetona, ciclohexanona), ésteres (también grasas y aceites) y (poli)éteres, las aminas simples y sustituidas, amidas, lactamas (como N-alquilpirrolidona) y lactonas, las sulfonas y sulfoxidos (como dimetilsulfoxido).

40 Con extensores o vehículos en forma de gas licuados se entienden aquellos líquidos que se encuentran en forma de gas a temperatura normal y a presión normal, por ejemplo, gases propelentes para aerosol, como hidrocarburos halogenados así como butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono.

45 Se pueden usar en las formulaciones adhesivos como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en forma de polvo, grano o látex, como goma arábica, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), así como fosfolípidos naturales como cefalina y lecitina y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales.

50 En el caso de uso de agua como extensor se pueden usar también, por ejemplo, disolventes orgánicos como coadyuvantes. Como disolventes líquidos se tienen en cuenta esencialmente: compuestos aromáticos, como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados, como clorobenceno, cloroetileno o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos, como ciclohexano o parafinas, por ejemplo, fracciones de petróleo, alcoholes, como butanol o glicol así como sus éteres y ésteres, cetonas, como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares, como dimetilformamida y dimetilsulfoxido, así como agua.

55 Los agentes de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente otros componentes, como por ejemplo sustancias tensioactivas. Como sustancias tensioactivas se tienen en cuenta agentes que generan emulsiones y/o espuma, agentes dispersantes o agentes humectantes con propiedades iónicas o no iónicas o mezclas de estas

sustancias tensioactivas. Ejemplos de estos son sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalinsulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, con fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres de ácido sulfosuccínico, derivados de taurina (preferentemente tauratos de alquilo), ésteres de ácido fosfórico de alcoholes polietoxilados o fenoles, ésteres de ácido graso de polioles, y derivados de compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo, alquilarilpoliglicoléter, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, hidrolizados de albúmina, lejías de lignina-sulfito y metilcelulosa. La presencia de una sustancia tensioactiva es ventajosa si uno de los principios activos y/o uno de los vehículos inertes no es soluble en agua y si se realiza la aplicación en agua. La proporción de sustancias tensioactivas se encuentra entre 5 y 40 por ciento en peso del agente de acuerdo con la invención.

Se pueden usar colorantes como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, azul de ferrocianuro y colorantes orgánicos como colorantes de alizarina, azoicos y de metaftalocianina y oligonutrientes como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Otros aditivos pueden ser aromas, aceites minerales o vegetales, dado el caso, modificados, ceras y sustancias nutritivas (también sustancias oligonutrientes), como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Además pueden estar contenidos estabilizadores como estabilizadores de frío, conservantes, agentes anti-oxidación, agentes fotoprotectores u otros agentes que mejoran la estabilidad química y/o física.

Dado el caso, pueden estar contenidos también otros componentes adicionales, por ejemplo, coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, sustancias tixotrópicas, favorecedores de la penetración, estabilizadores, secuestrantes, formadores de complejos. En general se pueden combinar los principios activos con cualquier aditivo sólido o líquido, que se use habitualmente para los fines de formulación.

Las formulaciones contienen en general entre 0,05 y 99 % en peso, 0,01 y 98 % en peso, preferentemente entre 0,1 y 95 % en peso, con especial preferencia entre 0,5 y 90 % de principio activo, con muy especial preferencia entre 10 y 70 por ciento en peso.

Las formulaciones descritas previamente se pueden usar en un procedimiento de acuerdo con la invención para combatir microorganismos no deseados, aplicando los derivados de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la invención sobre los microorganismos y/o su hábitat.

Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden usar como tales en sus formulaciones, también en mezcla con fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas o insecticidas conocidos, para ampliar de este modo, por ejemplo, el espectro de actividad o superar los desarrollos de resistencias.

Como asociados de mezcla se tienen en cuenta, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas o también bactericidas conocidos (véase también Pesticide Manual, 14^a ed.).

También es posible una mezcla con otros principios activos conocidos, como herbicidas o con fertilizantes y reguladores del crecimiento, protectores o semioquímicos.

La aplicación se lleva a cabo en una de las formas habituales adaptadas a las formas de aplicación.

La invención comprende además un procedimiento para el tratamiento de semilla.

Un aspecto más de la presente invención se refiere particularmente a una semilla que se trata con al menos uno de los derivados de bis(difluorometil)pirazol de acuerdo con la invención. El material de semilla de acuerdo con la invención es de uso en procedimientos para la protección de semilla frente a hongos dañinos fitopatógenos. De este modo se usa una semilla tratada con al menos un principio activo de acuerdo con la invención.

Los principios activos o agentes de acuerdo con la invención son también adecuados para el tratamiento de semillas. Una gran parte del daño provocado por los organismos dañinos en plantas de cultivo tiene lugar ya con la infestación de la semilla durante el almacenamiento o tras la siembra, así como durante y tras la germinación de las plantas. Esta fase es especialmente crítica, ya que las raíces y brotes de la planta en crecimiento son particularmente sensibles e incluso un pequeño daño ya puede conducir a la muerte de la planta. Por tanto existe un gran interés en proteger la semilla y la planta en germinación con el uso de agentes adecuados.

Se conoce desde hace tiempo la lucha contra hongos dañinos fitopatógenos mediante el tratamiento de la semilla de plantas y es objeto de mejoras continuas. No obstante resultan una serie de problemas en el tratamiento de semillas que no se pueden resolver siempre satisfactoriamente. De este modo es deseable desarrollar procedimientos para la protección de la semilla y de la planta en germinación que hagan innecesaria la aplicación adicional de agentes fitosanitarios tras la siembra o tras la emergencia de las plantas, o al menos la reduzcan claramente. Es además deseable optimizar la cantidad del principio activo usada de modo que se proteja lo mejor posible la semilla y la

planta en germinación frente a infestación con hongos fitopatógenos, pero sin dañar la planta propiamente con el principio activo usado. Especialmente los procedimientos para el tratamiento de semilla también deberían incluir las propiedades fungicidas intrínsecas de plantas transgénicas, para conseguir una protección óptima de la semilla y de las plantas en germinación con un consumo mínimo en agentes fitosanitarios.

- 5 La presente invención se refiere por tanto también a un procedimiento para la protección de semilla y plantas en germinación frente a la infestación con plagas animales y/o hongos dañinos fitopatógenos, tratándose la semilla con un agente de acuerdo con la invención. La invención se refiere igualmente al uso de agentes de acuerdo con la invención para el tratamiento de semillas para la protección de la semilla y de plantas en germinación frente a hongos fitopatógenos. Además la invención se refiere a semillas que se trataron para la protección frente a hongos fitopatógenos con un agente de acuerdo con la invención.

La lucha contra plagas animales y/o hongos dañinos fitopatógenos que dañan las plantas tras la emergencia, se realiza en primer lugar mediante el tratamiento del suelo y de partes aéreas de plantas con agentes fitosanitarios. Debido a la creencia relativa a un posible influjo de los agentes fitosanitarios en el entorno y en la salud de humanos y animales se realizan esfuerzos para reducir la cantidad de los principios activos aplicados.

- 15 Una de las ventajas de la presente invención es que, debido a las propiedades sistémicas especiales de los agentes de acuerdo con la invención, el tratamiento de la semilla con estos agentes no protege propiamente solo la semilla frente a plagas animales y/o hongos dañinos fitopatógenos, sino también las plantas que resultan de esta tras la emergencia. De este modo el tratamiento inmediato del cultivo no puede realizarse hasta el momento de la siembra o hasta poco después.

- 20 Se considera igualmente como ventajoso que se puedan usar los principios activos o agentes de acuerdo con la invención especialmente también en semillas transgénicas, en donde la planta en crecimiento de esta semilla se encuentra en situación de expresar una proteína que actúe contra plantas. Mediante el tratamiento de tal semilla con los principios activos o agentes de acuerdo con la invención se pueden combatir ya con la expresión de la proteína insecticida, por ejemplo, determinadas plagas. Sorprendentemente se puede observar a este respecto un efecto sinérgico adicional que amplía adicionalmente la efectividad de la protección contra la infestación con plagas.

- 25 Los agentes de acuerdo con la invención son adecuados para la protección de semillas de aquellas variedades de plantas que se usan en agricultura, en el invernadero, en bosques o en el jardín. Especialmente se trata a este respecto de semillas de cereales (como, por ejemplo, trigo, cebada, centeno, mijo y avena), maíz, algodón, soja, arroz, patatas, girasol, habas, café, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha forrajera), cacahuete, hortalizas (como, por ejemplo, tomate, pepino, cebolla y lechuga), césped y plantas ornamentales. Es de especial significancia el tratamiento de semillas de cereales (como trigo, cebada, centeno y avena), maíz y arroz.

- 30 Como ya se describió anteriormente, el tratamiento de semilla transgénica con los principios activos o agentes de acuerdo con la invención es de especial relevancia. Esto se refiere a la semilla de plantas que contienen al menos un gen heterólogo, que hace posible la expresión de un polipéptido o proteína con propiedades insecticidas. El gen heterólogo en semilla transgénica puede derivarse, por ejemplo, de microorganismos de especies de *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. Preferentemente este gen heterólogo se deriva de *Bacillus sp.*, en donde el producto génico posee un efecto contra el barrenador del maíz (barrenador del maíz europeo) y/o el gusano de la raíz del maíz del Oeste. Con especial preferencia el gen heterólogo se deriva de *Bacillus thuringiensis*.

- 40 En el marco de la presente invención se aplica el agente de acuerdo con la invención solo o en formulación adecuada sobre la semilla. Preferentemente se trata la semilla en un estado en el que es tan estable que no tiene lugar daño alguno en el tratamiento. En general se puede realizar el tratamiento de la semilla en cualquier momento entre la cosecha y la siembra. Normalmente se usa la semilla que se separó de la planta y se liberó de mazorcas, cáscaras, tallos, envolturas, lana o sarcocarpio. De este modo se puede usar por ejemplo la semilla, que se sembró, se limpió y se secó hasta un contenido de humedad inferior al 15 % en peso. Alternativamente se puede usar también la semilla que se trató tras el secado, por ejemplo, con agua y luego se secó de nuevo.

- 45 En general se debe prestar atención en el tratamiento de la semilla a que la cantidad del agente de acuerdo con la invención y/o de otros aditivos aplicados sobre la semilla se seleccione de modo que la germinación de la semilla no se vea perjudicada o no se dañe la planta resultante de esta. Esto se debe observar sobre todo en principios activos que pueden mostrar en determinadas cantidades de aplicación efectos fitotóxicos.

- 50 Los agentes de acuerdo con la invención se pueden aplicar directamente también sin contener otros componentes y sin tener que diluirse. En general se prefiere aplicar los agentes en forma de una formulación adecuada sobre la semilla. Son conocidos por el experto en la técnica formulaciones y procedimientos adecuados para el tratamiento de semilla y se describen, por ejemplo, en los siguientes documentos: US 4.272.417 A, US 4.245.432 A, US 4.808.430 A, US 5.876.739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.

Las combinaciones de principios activos que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden transformar en

formulaciones de agente desinfectante habituales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, suspensiones u otras masas de envoltura para semillas, así como formulaciones en ULV.

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

Como colorantes, que pueden estar contenidos en las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención, se tienen en cuenta todos los colorantes habituales para tales fines. A este respecto son de utilidad tanto pigmentos poco solubles en agua como también colorantes solubles en agua. Como ejemplos son de citar los colorantes conocidos con las referencias Rhodamin B, C.I. Pigment Red 112 y C.I. Solvent Red 1.

Como humectantes, que pueden estar contenidos en las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención, se tienen en cuenta todas las sustancias habituales requeridas para la formulación de principios activos agroquímicos. Preferentemente son de utilidad sulfonatos de alquilnaftaleno como sulfonatos de diisopropilnaftaleno o diisobutilnaftaleno.

Como dispersantes y/o emulsionantes, que pueden estar contenidos en las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención, se tienen en cuenta todos los dispersantes no iónicos, aniónicos y catiónicos habituales para la formulación de principios activos agroquímicos. Preferentemente son de utilidad dispersantes no iónicos o aniónicos o mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Como dispersantes no iónicos adecuados son de citar especialmente copolímeros de bloques de óxido de etileno-óxido de propileno, alquilfenolpoliglicoléter así como tristririlfenolpoliglicoléter y sus derivados fosfatados o sulfatados. Son dispersantes aniónicos adecuados especialmente sulfonatos de lignina, sales de poli(ácido acrílico) y condensados de arilsulfonato-formaldehído.

Como antiespumantes pueden estar contenidos en las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención, todas las sustancias antiespumantes habituales para la formulación de principios activos agroquímicos. Preferentemente son de utilidad antiespumantes de silicona y estearato de magnesio.

Como conservantes pueden estar presentes en las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención, todas las sustancias que se puedan usar para tales fines en agentes agroquímicos. A modo de ejemplo son de citar diclorofeno y bencilalcoholhemiformal.

Como agentes espesantes secundarios, que pueden estar presentes en las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención, se tienen en cuenta todas las sustancias que se puedan usar para tales fines en agentes agroquímicos. Preferentemente se tienen en cuenta derivados de celulosa, derivados de ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y ácido silícico altamente disperso.

Como adhesivos, que pueden estar contenidos en las formulaciones de agente desinfectante de utilidad de acuerdo con la invención, se tienen en cuenta todos los aglutinantes habituales que se puedan usar en agentes desinfectantes. Preferentemente son de citar polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) y tilosa.

Como giberelinas, que pueden estar contenidas en las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención, se tienen en cuenta preferentemente las giberelinas A1, A3 (= ácido giberelínico), A4 y A7; se usa con especial preferencia el ácido giberelínico. Las giberelinas son conocidas (véase R. Wegler „Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel“, tomo 2, editorial Springer, 1970, páginas 401-412).

Las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden usar bien directamente o bien tras dilución previa con agua para el tratamiento de semilla de distintos tipos. De este modo se pueden usar los concentrados o los preparados obtenidos a partir de estos por dilución con agua para la desinfección de la semilla de cereales, como trigo, cebada, centeno, avena y tritical, así como de la semilla de maíz, arroz, colza, guisantes, habas, algodón, girasol y nabos o también de semillas de hortalizas de distinta naturaleza. Las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención o sus preparados diluidos se pueden usar también para la desinfección de semilla de plantas transgénicas. A este respecto se pueden producir también efectos sinérgicos adicionales en combinación con las sustancias formadas mediante expresión.

Para el tratamiento de semillas con las formulaciones de agente desinfectante que se pueden usar de acuerdo con la invención o los preparados producidos a partir de estas por adición de agua, se tienen en cuenta todos los equipos de mezcla que se pueden usar normalmente para la desinfección. Particularmente se procede en la desinfección, de modo que la semilla se añade a un mezclador que incorpora respectivamente la cantidad deseada de formulación de agente desinfectante, bien como tal o tras dilución previa con agua y lo mezcla sobre la semilla hasta la distribución uniforme de la formulación. Dado el caso se concluye con un proceso de secado.

La cantidad de aplicación en las formulaciones de agente de desinfección que se pueden usar de acuerdo con la

invención se puede variar dentro de un amplio intervalo. Esta se rige por el contenido respectivo de principios activos en las formulaciones y por la semilla. Las cantidades de aplicación en combinación de principios activos se encuentran por lo general entre 0,001 y 50 g por kilogramo de semilla, preferentemente entre 0,01 y 15 g por kilogramo de semilla.

- 5 Además los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también presentan muy buenos efectos antimicóticos. Poseen un amplio espectro de actividad antimicótico, especialmente contra dermatofitos y blastomicetos, mohos y hongos difásicos (por ejemplo, contra especies de *Candida* como *Candida albicans*, *Candida glabrata*), así como *Epidemophyton floccosum*, especies de *Aspergillus* como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, especies de *Trichophyton* como *Trichophyton mentagrophytes*, especies de microsporonas como
- 10 *Microsporon canis* y *audouinii*. La enumeración de estos hongos no representa en modo alguno una limitación del espectro micótico abaricable, sino que solo tiene carácter aclaratorio.

Por tanto, los principios activos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden usar tanto en aplicaciones medicinales como también en aplicaciones no medicinales.

- 15 Los principios activos se pueden aplicar como tales, en forma de sus formulaciones o las formas de aplicación preparadas a partir de estas, como soluciones, suspensiones, polvos para rociar, pastas, polvos solubles, agentes para espolvorear y gránulos listos para uso. La aplicación se lleva a cabo habitualmente, por ejemplo, mediante vertido, pulverización, atomización, dispersión, empolvado, espumación, pintado y similares. Es posible además esparcir los principios activos según el procedimiento de ultra-bajo volumen o inyectar la preparación de principio activo o el principio activo propiamente en el suelo. Se pueden tratar también las semillas de las plantas.

- 20 En el uso de las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención como insecticidas y acaricidas se pueden variar las cantidades de aplicación según cada tipo de aplicación en un amplio intervalo. La cantidad de aplicación de los principios activos de acuerdo con la invención es

- en el tratamiento de partes de plantas es, por ejemplo, en hojas de 0,1 a 10.000 g/ha, preferentemente de 10 a 1.000 g/ha, con especial preferencia de 50 a 300 g/ha (con aplicación mediante vertido o goteo se puede
- 25 reducir incluso la cantidad de aplicación, sobre todo si se usan sustratos inertes como lana de roca o perlita);
- en el tratamiento de semilla de 2 a 200 g por 100 kg de semilla, preferentemente de 3 a 150 g por 100 kg de semilla, con especial preferencia de 2,5 a 25 g por 100 kg de semilla, con muy especial preferencia de 2,5 a 12,5 g por 100 kg de semilla,
- en el tratamiento de suelo de 0,1 a 10.000 g/ha, preferentemente de 1 a 5.000 g/ha.

- 30 Estas cantidades de aplicación se citan solo a título de ejemplo y no son limitantes en el sentido de la invención.

- La aplicación de los principios activos de acuerdo con la invención se realiza de modo conocido en el sector veterinario y en la cría de animales mediante administración por vía entérica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pociones, brebajes, gránulos, pastas, bolos, procedimiento de alimentación continua, supositorios,
- 35 mediante administración por vía parenteral como, por ejemplo, mediante inyecciones (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, entre otras), implantes, mediante administración por vía nasal, mediante aplicación dérmica en forma, por ejemplo, de inmersión o baño (remojo), pulverización (pulverizador), vertido (vertido dorsal y en cruz), lavado, empolvado, así como con ayuda de cuerpos de moldeo que contienen principios activos como collares, marcas en la oreja, marcas en el rabo, brazaletes, ronzaes, dispositivos de marcaje, etc.

- 40 En la aplicación para ganado, aves de corral, mascotas, etc., se pueden usar los principios activos de fórmula (I) como formulaciones (por ejemplo, polvos, emulsiones, agentes fluidos) que contienen los principios activos en una cantidad del 1 al 80 % en peso, directamente o después de dilución a 100 a 10.000 veces, o se usan como baño químico.

Los agentes listos para uso pueden contener dado el caso también otros insecticidas y dado el caso también uno o más fungicidas.

- 45 En lo que respecta a posibles asociados de mezcla adicionales se hace referencia a los insecticidas y fungicidas citados anteriormente.

Al mismo tiempo se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para la protección de objetos contra la incrustación, especialmente cascos de embarcaciones, tamices, redes, edificios, atracaderos y balizas que se encuentren en contacto con agua de mar o salobre.

- 50 Además se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención solos o en combinaciones con otros principios activos como agentes anti-incrustación.

El procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención se puede usar para el tratamiento de organismos

modificados genéticamente (GMO), por ejemplo, plantas o semillas. Plantas modificadas genéticamente (o plantas transgénicas) son plantas en las que se ha integrado un gen heterólogo de forma estable en el genoma. El término “gen heterólogo” significa esencialmente un gen que se prepara o ensambla fuera de la planta y que con la introducción en el genoma del núcleo celular, el genoma del cloroplasto o el genoma de las mitocondrias de la planta transformada, facilita nuevas o mejores propiedades agronómicas o del estilo, de modo que se expresa una proteína o polipéptido de interés o de modo que presenta, regula o inactiva otro gen presente en la planta o bien otros genes presentes en la planta (por ejemplo, mediante tecnología antisentido, tecnología de cosupresión o tecnología de ARNi [interferencia de ARN]). Un gen heterólogo que esté presente en el genoma se designa igualmente como gen transgénico. Un gen transgénico que se defina por su presencia específica en el genoma de la planta se designa como evento de transformación o transgénico.

En función de las especies de plantas o variedades de plantas, sus hábitats y sus condiciones de crecimiento (suelo, clima, periodos vegetativos, alimentación), el tratamiento de acuerdo con la invención puede conducir también a efectos superaditivos (“sinérgicos”). Así, son posibles, por ejemplo, los siguientes efectos que superan los efectos que realmente se esperan: cantidades de aplicación reducidas y/o espectro de acción ampliado y/o mayor actividad de los principios activos y composiciones que se pueden usar de acuerdo con la invención, mejor crecimiento de plantas, mayor tolerancia frente a altas o bajas temperaturas, mayor tolerancia a sequía o frente al contenido de agua o sales del suelo, mayor rendimiento de floración, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, más frutos, mayor altura de la planta, cloro verde intenso de la hoja, floración más temprana, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor concentración de azúcar en los frutos, mejor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha.

En cantidades de aplicación determinadas las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención pueden ejercer también una actividad de refuerzo sobre plantas. Estas son adecuadas por tanto para la movilización del sistema de defensa de plantas contra el ataque por hongos fitopatógenos y/o microorganismos y/o virus no deseados. Este puede ser, dado el caso, uno de los motivos de la mayor actividad de las combinaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo, contra hongos. Por sustancias que refuerzan las plantas (que inducen resistencia) deben entenderse también a este respecto aquellas sustancias o combinaciones de sustancias que son capaces de estimular el sistema defensivo de la planta, de modo que las plantas tratadas cuando son inoculadas subsiguientemente con hongos fitopatógenos y/o microorganismos y/o virus no deseados, presentan un grado de resistencia considerable contra estos hongos fitopatógenos y/o microorganismos y/o virus no deseados. En el presente caso se entiende por hongos fitopatógenos y/o microorganismos y/o virus no deseados, hongos fitopatógenos, bacterias y virus. Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden usar por tanto para la protección de plantas contra el ataque por los agentes patógenos citados dentro de un periodo de tiempo determinado tras el tratamiento. El periodo de tiempo durante el que se consigue la acción protectora se extiende por lo general de 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días, tras el tratamiento de las plantas con los principios activos.

A plantas y variedades de plantas, que se tratan preferentemente de acuerdo con la invención, pertenecen todas las plantas que disponen de descendencia, que proporciona a estas plantas características útiles especialmente ventajosas (da igual, si esto se consiguió mediante cría y/o biotecnología).

Plantas y variedades de plantas, que se tratan también preferentemente de acuerdo con la invención, son resistentes contra uno o varios factores de estrés bióticos, es decir, estas plantas presentan una mejor defensa contra parásitos animales y microbianos como nemátodos, insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias, virus y/o viroides.

Plantas y variedades de plantas, que se pueden tratar igualmente de acuerdo con la invención, son aquellas plantas que son resistentes contra uno o varios factores de estrés abióticos. A las condiciones de estrés abióticas pueden pertenecer, por ejemplo, sequía, condiciones de frío y calor, estrés osmótico, humedad retenida, contenido elevado de sales del suelo, alta exposición a minerales, condiciones de ozono, condiciones de luz intensa, disponibilidad limitada de nutrientes de nitrógeno, disponibilidad limitada de nutrientes de fósforo o ausencia de sombras.

Plantas y variedades de plantas, que se pueden tratar igualmente de acuerdo con la invención, son aquellas plantas que se caracterizan por mayores propiedades de cosecha. En estas plantas una mayor cosecha puede fundamentarse, por ejemplo, en la mejor psicología de la planta, mejor crecimiento de la planta y mejor desarrollo de la planta, como eficiencia de aprovechamiento de agua, eficiencia de retención de agua, mejor aprovechamiento de nitrógeno, mayor asimilación de carbono, mejor fotosíntesis, fuerza de germinación reforzada y maduración acelerada. La cosecha se puede ver influenciada además por una mejor arquitectura de la planta (en condiciones de estrés y sin estrés), y de ahí floración temprana, control de flores para la producción de semillas híbridas, crecimiento de la planta en germinación, tamaño de la planta, número y distancia de nodos internos, crecimiento de la raíz, tamaño de semillas, tamaño de frutos, tamaño de vainas, número de vainas y espigas, número de semillas por vaina o espiga, peso de semillas, relleno de semillas reforzado, pérdida de semillas reducida, espacios de vainas reducidos, así como estabilidad. Características de la cosecha que se consideran adicionalmente son composición de semillas como contenido de hidratos de carbono, contenidos de proteínas, contenido de aceite y composición del

aceite, valor nutritivo, reducción de compuestos poco nutritivos, mejor procesabilidad y mejor capacidad de almacenamiento.

- Plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan las propiedades de heterosis o del efecto híbrido, lo que en general conduce a mayor cosecha, mayor crecimiento, mejor salud y mejor resistencia contra factores de estrés bióticos y abióticos. Tales plantas se producen normalmente de modo que se cruza una línea padre de polen estéril cultivada en consanguinidad (la pareja de cruce hembra) con otra línea padre de polen fértil cultivada en consanguinidad (la pareja de cruce macho). La semilla híbrida se cosecha normalmente a partir de la planta de polen estéril y se comercializa la descendencia. A veces se pueden producir plantas de polen estéril (por ejemplo, en el maíz) mediante mutilación (es decir, separación mecánica de los órganos sexuales masculinos o de las flores masculinas); sin embargo, es habitual que la esterilidad del polen se base en determinantes genéticos en el genoma de la planta. En este caso, especialmente si se trata de las semillas con el producto deseado, debido a que se cosechará a partir de las plantas híbridas, normalmente es válido asegurar que se restaura completamente la fertilidad del polen en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Esto se puede conseguir si se asegura que las parejas de cruce masculinas poseen genes de restauración de la fertilidad correspondientes que sean capaces de restaurar la fertilidad del polen en plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos que son responsables de la esterilidad del polen. Los determinantes genéticos de la esterilidad del polen pueden estar localizados en el citoplasma. Se describieron ejemplos de esterilidad del polen citoplasmática (CMS), por ejemplo, para especies de *Brassica*. No obstante los determinantes genéticos de esterilidad del polen pueden estar localizados también en el genoma del núcleo celular. Se pueden obtener plantas de polen estéril también con procedimientos de biotecnología vegetal como ingeniería genética. Un agente especialmente válido para la producción de plantas de polen estéril se describe en el documento WO 89/10396, en el que por ejemplo se expresa una ribonucleasa como una barnasa selectivamente en las células del tapete en las hojas en polvo. La fertilidad se puede restaurar luego mediante expresión de un inhibidor de ribonucleasa como barstar en las células del tapete.
- Plantas o variedades de plantas (que se obtienen con procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética), que se pueden tratar de acuerdo con la invención, son plantas tolerantes a herbicidas, es decir, plantas que se han hecho tolerantes a uno o varios herbicidas dados. Se pueden obtener plantas de este tipo, que contienen una mutación que aporta tal tolerancia a herbicidas, bien por transformación genética o bien por selección de plantas.
- Plantas tolerantes a herbicidas son, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato, es decir, plantas que se han hecho tolerantes frente al herbicida glifosato o sus sales. De este modo se pueden obtener, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato mediante transformación de la planta con un gen que codifica el enzima 5-enolpiruvilshiquimat-3-fosfat sintasa (EPSPS). Ejemplos de tales genes de EPSPS son el gen AroA (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, los genes que codifican un EPSPS de la petunia, un EPSPS del tomate o un EPSPS de la eleusina. Se puede tratar también de un EPSPS mutado. Se puede obtener plantas tolerantes a glifosato también de modo que se expresa un gen que codifica un enzima glifosato-oxidoreductasa. Se pueden obtener también plantas tolerantes a glifosato expresando un gen que codifica un enzima glifosato-acetiltransferasa. También se pueden obtener plantas tolerantes a glifosato seleccionando plantas que contienen mutaciones de origen natural de los genes citados anteriormente.
- Tales plantas resistentes a herbicidas son, por ejemplo, plantas que se han hecho tolerantes frente los herbicidas que inhiben el enzima glutaminsintasa como bialafós, fosfinotricina o glufosinato. Tales plantas se pueden obtener expresando un enzima que envenena el herbicida o un mutante del enzima glutaminsintasa que es resistente a la inhibición. Un enzima envenenado de forma efectiva de este tipo es, por ejemplo, un enzima que codifica una fosfinotricin-acetiltransferasa (como, por ejemplo, la proteína bar o pat de especies de *Streptomyces*). Se describen plantas que expresan una fosfinotricin-acetiltransferasa exógena.
- Otras plantas tolerantes a herbicidas son también plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben el enzima hidroxifenilpiruvatodioxigenasa (HPPD). Las hidroxifenilpiruvatodioxigenasas son enzimas que catalizan la reacción en la que se transforma para-hidroxifenilpiruvato (HPP) en homogenizado. Se pueden transformar plantas que son tolerantes a inhibidores de HPPD con un gen que codifica un enzima HPPD resistente de origen natural, o un gen que codifica un enzima HPPD mutado. Se puede conseguir también una tolerancia frente a inhibidores de HPPD transformando plantas con genes que codifican enzimas determinados que hacen posible la formación de homogenizado a pesar de la inhibición del enzima HPPD nativo con los inhibidores de HPPD. La tolerancia de plantas frente a inhibidores de HPPD se puede mejorar transformando plantas con un gen que codifica un enzima de pferenatodeshidrogenasa, además de con un gen que codifica un enzima tolerante a HPPD.
- Otras plantas resistentes a herbicidas son plantas que se han hecho tolerantes a inhibidores de acetolactatosintasa (ALS). A inhibidores de ALS conocidos pertenecen, por ejemplo, sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidina, pirimidiniloxi(tio)benzoatos y/o herbicidas de sulfonilaminocarboniltriazolinona. Se sabe que las distintas mutaciones en el enzima ALS (también conocido como acetohidroxiácido sintasa, AHAS) aporta una tolerancia frente a distintos herbicidas y grupos de herbicidas. Se describe la producción de plantas tolerantes a sulfonilurea y plantas tolerantes

a imidazolinona. Otras plantas tolerantes a imidazolinona se describen también. Otras plantas tolerantes a sulfonilurea e imidazolinona se describen también, por ejemplo, en el documento WO 2007/024782.

Otras plantas tolerantes frente a imidazolinona y/o sulfonilurea se pueden obtener mediante mutagénesis inducida, selección en cultivos celulares en presencia del herbicida o mediante generación de mutación.

- 5 Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron según procedimientos de biotecnología vegetal, tal como ingeniería genética), que se pueden tratar igualmente de acuerdo con la invención, son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se han hecho resistentes contra el ataque de determinados insectos diana. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que aporta tal resistencia a insectos.
- 10 El término "planta transgénica resistente a insectos" comprende en este contexto aquellas plantas que contienen al menos un gen transgénico que comprende una secuencia de codificación que codifica lo siguiente:
 - 1) una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una porción insecticida de la misma, tal como las proteínas cristalinas insecticidas que se describen en línea en: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/), o porciones insecticidas de las mismas, por ejemplo, proteínas de las clases de proteínas Cry; Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb o porciones insecticidas de las mismas; o
 - 15 2) una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una porción de la misma que es insecticida en presencia de una segunda proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una porción de la misma, tal como la toxina binaria que se compone de las proteínas cristalinas Cy34 y Cy35; o
 - 20 3) una proteína híbrida insecticida que comprende partes de proteínas cristalinas insecticidas distintas de *Bacillus thuringiensis* tal como un híbrido de las proteínas de 1) anterior o un híbrido de las proteínas de 2) anterior, por ejemplo, la proteína Cry1A.105, que se produce en el evento del maíz MON98034; (documento WO 2007/027777); o
 - 25 4) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores, en la que particularmente 1 a 10 aminoácidos fuesen reemplazados por otro aminoácido para conseguir una mayor actividad insecticida frente a una especie de insecto diana, y/o para ampliar el espectro de especies de insecto diana afectadas, y/o con motivo de modificaciones que fueron inducidas en el ADN de codificación durante la clonación o transformación, tal como la proteína Cry3Bb1 en eventos de maíz MON863 o MON88017, o la proteína Cry3A en el evento del maíz MIR 604;
 - 30 5) una proteína secretada insecticida de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* o una porción insecticida de la misma, tal como las proteínas insecticidas vegetativas (vegetative insecticidal proteins, VIP), que se citan en http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, por ejemplo, proteínas de la clase de proteínas VIP3Aa; o
 - 35 6) una proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, que es insecticida en presencia de una segunda proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, tal como la toxina binaria que se compone de las proteínas VIP1A y VIP2A; o
 - 7) una proteína híbrida insecticida que comprende partes de distintas proteínas secretadas de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, tal como un híbrido de las proteínas de 1) o un híbrido de las proteínas de 2) anterior; o
 - 40 8) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores en la que algunos, particularmente 1 a 10, aminoácidos han sido reemplazados por otro aminoácido para conseguir una actividad insecticida mayor frente a una especie de insecto diana, y/o para ampliar el espectro de especies de insecto diana afectado, y/o con motivo de modificaciones que fueron inducidas en el ADN de codificación durante la clonación o transformación (mientras se codifica una proteína insecticida), tal como la proteína VIP3Aa en el evento del algodón COT 102.
 - 45 Evidentemente a las plantas transgénicas resistentes a insectos pertenecen a este respecto también aquellas plantas que comprenden una combinación de genes que codifican las proteínas de una de las clases 1 a 8 anteriormente citadas. En una forma de realización una planta resistente a insecticidas contiene más de un gen transgénico, que codifica una proteína según uno de los puntos 1 a 8 anteriormente citados, para ampliar el espectro de especies de insectos diana correspondiente o para demorar el desarrollo de una resistencia de los insectos
 - 50 contra las plantas usándose distintas proteínas que sean insecticidas para la misma especie de insecto diana, pero que presenten una forma de actuación distinta como unión a distintos puntos de unión al receptor en el insecto.

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética), que se pueden tratar igualmente de acuerdo con la invención, son tolerantes a factores de

estrés abióticos. Se pueden obtener estas plantas mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que aporta una resistencia al estrés de este tipo. A plantas especialmente útiles con tolerancia al estrés pertenecen las siguientes:

- 5 a. Plantas que contienen un gen transgénico que puede reducir la expresión y/o actividad del gen de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en las células de la planta o plantas.
- b. Plantas que contienen un gen transgénico que refuerza la tolerancia al estrés, que puede reducir la expresión y/o actividad de los genes que codifican PARP de las plantas o células de plantas;
- 10 c. Plantas que contienen un gen transgénico que refuerza la tolerancia al estrés que codifica un enzima funcional en plantas de la ruta de biosíntesis alterna de nicotinamidadenindinucleótido, entre ellos nicotinamidasas, nicotinafosforibosiltransferasa, ácido nicotínico mononucleotidadeniltransferasa, nicotinamidadenindinucleotidsintetasa o nicotinamidafosforibosiltransferasa.

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética), que se pueden tratar igualmente de acuerdo con la invención, presentan una cantidad, calidad y/o capacidad de almacenamiento del producto de cosecha distintas y/o propiedades modificadas de determinados

15 constituyentes del producto de cosecha como, por ejemplo:

- 20 1) Plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que está modificado en lo relativo a sus propiedades físico-químicas, especialmente del contenido de amilosa o de la relaciones amilasa/amilopectina, del grado de ramificación, de la longitud de cadena media, de la distribución de cadenas laterales, del comportamiento de viscosidad, de la resistencia a geles, del tamaño de partícula de almidón y/o morfología de partícula de almidón en comparación con el almidón sintetizado en células de plantas o plantas de tipo salvaje, de modo que este almidón modificado es más adecuado para determinadas aplicaciones.
- 25 2) Plantas transgénicas que sintetizan polímeros de hidratos de carbono distintos del almidón, o polímeros de hidratos de carbono distintos del almidón cuyas propiedades se ven modificadas en comparación con plantas de tipo salvaje sin modificación genética. Son ejemplos plantas que producen polifructosa, particularmente del tipo de inulina y levano, plantas que producen alfa-1,4-glucano, plantas que producen el alfa-1,4-glucano ramificado con alfa-1,6, y plantas, que producen alternano
- 3) Plantas transgénicas que producen hialuronano

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética), que se pueden tratar igualmente de acuerdo con la invención, son plantas como plantas de algodón con propiedades de fibra modificadas. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que aporta tales propiedades de fibra modificadas; a estas pertenecen:

- a) Plantas como plantas de algodón que contienen una forma modificada de genes de celulasasintasa,
- 35 b) Plantas como plantas de algodón que contienen una forma modificada de ácidos nucleicos homólogos rsw2 o rsw3;
- c) Plantas como plantas de algodón con una mayor expresión de sacarosafosfatosintasa;
- d) Plantas como plantas de algodón con una mayor expresión de sacarosasintasa;
- e) Plantas como plantas de algodón en las que el momento de control del flujo de plasmodesmos se modifica basándose en las células de fibras, por ejemplo, mediante regulación de la β -1,3-glucanasa selectiva de fibras;
- 40 f) Plantas como plantas de algodón con fibras con reactividad modificada, por ejemplo mediante expresión del gen de N-acetilglucosamintransferasa, entre ellos también nodC, y de genes de quitinsina.

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética), que se pueden tratar igualmente de acuerdo con la invención, son plantas como colza o plantas de *Brassica* usadas con propiedades modificadas de composición de aceite. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que aporta estas propiedades de aceite modificadas; a estas pertenecen:

- a) Plantas como plantas de colza, que producen aceite con un elevado contenido de ácido oleico;
- b) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un contenido de ácido linoleico bajo.
- c) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un contenido de ácidos grasos saturados bajo.

Plantas transgénicas especialmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención, son plantas con uno o varios genes, que codifican una o varias toxinas, son las plantas transgénicas que se comercializan con las referencias comerciales siguientes: YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, haba de soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), BiteGard® (por ejemplo, maíz), BT-Xtra® (por ejemplo, maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón), Nucotn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo, maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Plantas tolerantes a herbicidas que son de citar son, por ejemplo, variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de haba de soja que se comercializan con las referencias comerciales siguientes: Roundup Ready® (tolerancia frente a glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, haba de soja), Liberty Link® (tolerancia frente a fosfinotricina, por ejemplo, colza), IML® (tolerancia frente a imidazolinonas) y SCS® (tolerancia frente a sulfonilureas), por ejemplo, maíz. A plantas resistentes a herbicida (plantas criadas convencionalmente con tolerancia a herbicida), pertenecen también las variedades comercializadas con la referencia Clearfield® (por ejemplo, maíz).

Plantas transgénicas especialmente habituales que se pueden tratar de acuerdo con la invención, son plantas que contienen eventos de transformaciones, o una combinación de eventos de transformaciones y que se indican, por ejemplo, en los archivos de distintas autoridades nacionales o regionales (véase, por ejemplo, http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx y <http://www.agbios.com/dbase.php>).

Las plantas citadas se pueden tratar de forma especialmente ventajosa de acuerdo con la invención con los compuestos de fórmula (I) general o bien las mezclas de principios activos de acuerdo con la invención. Los intervalos preferentes indicados anteriormente en los principios activos o mezclas son también válidos para el tratamiento de estas plantas. Se destaca especialmente el tratamiento de plantas con los compuestos o mezclas citadas especialmente en el presente texto.

Los principios activos o agentes de acuerdo con la invención se pueden usar, por ejemplo, para proteger plantas dentro de un periodo de tiempo determinado después del tratamiento contra la infestación por los agentes patógenos dañinos citados. El periodo de tiempo dentro de cual se provoca la protección se extiende por lo general de 1 a 28 días, preferentemente de 1 a 14 días, con especial preferencia de 1 a 10 días, con muy especial preferencia de 1 a 7 días tras el tratamiento de las plantas con los principios activos o bien hasta 200 días tras un tratamiento de la semilla.

La preparación y el uso de los principios activos de acuerdo con la invención de fórmula (I) se desprende de los siguientes ejemplos. Sin embargo la invención no se limita a estos ejemplos.

Generalidades: en tanto no se indique lo contrario las etapas de purificación o separación cromatográficas se llevaron a cabo en gel de sílice y con un gradiente de disolventes de acetato de etilo / ciclohexano 0:100 hasta acetato de etilo/ciclohexano 100:0.

Preparación de compuestos de fórmula (I)

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-{4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il}etanona (1-5)

Procedimiento A

4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (IV- 1)

Se añadió por goteo a una solución de 2,4-dibromo-1,3-tiazol (8,8 g) en diclorometano (180 ml) a -78 °C en argón n-butillitio (1,6 M en tetrahidrofurano, 25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos a -78 °C y luego se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó a continuación a la mezcla de reacción solución de cloruro de amonio saturada a -30 °C y se separó la fase acuosa. Tras extracción de la fase acuosa con diclorometano se secaron las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (15,3 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm} : 1,43 (s, 9H), 1,70 (d, 2H), 1,88 (ddd, 2H), 3,11 (bs, 2H), 3,83 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)

logP (HCOOH): 2,74

EM (ESI): 363 y 365 ([M+H]⁺)

Procedimiento B

4-(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (V-1)

Se dispuso 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (17,7 g) en argón a 0 °C en

diclorometano en un matraz de PE y se añadió por goteo trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (7,08 ml). Se retiró el enfriamiento. Después de agitar durante la noche se adicionó solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-fluopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (18,0 g).

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ_{ppm} : 1,42 (s, 9H), 2,13-2,00 (m, 4H), 3,14 (s a, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 7,95 (s, 1H)

logP (HCOOH): 3,94

EM (ESI): 309 y 311 ($[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+2\text{H}]^+$)

Procedimiento C

10 4-Fluoro-4-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (VI-1)

Se añadió por goteo a una solución de 4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (245 mg) en diclorometano (5 ml) a -78°C de n-butilitio (1,6 M en tetrahidrofurano, 0,42 ml). Después de 20 min se añadió por goteo N,N-dimetilformamida (0,16 ml). Después de agitar durante 30 minutos a -78°C se adicionó solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-fluoro-4-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 5 ppm : 1,43 (s, 9H), 2,18-2,04 (m, 4H), 3,17 (s a, 2H), 3,97-3,89 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 9,92 (s, 1H)

logP (HCOOH): 2,80

20 EM (ESI): 259 ($[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+2\text{H}]^+$)

Procedimiento D y E

4-Fluoro-4-{4-[(E/Z)-(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió por goteo a una solución de 4-fluoro-4-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,49 g) en etanol (50 ml) hidroxilamina (50 % en agua, 0,81 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora, luego se separó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 4-fluoro-4-{4-[(E/Z)-(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,49 g).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 5 ppm : 1,42 (s, 9H), 2,17-2,03 (m, 4H), 3,16 (bs, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H)

logP (HCOOH): 2,53

30 EM (ESI): 230 ($[\text{M}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3+2\text{H}]^+$)

4-Fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-1)

Se añadió por goteo a una solución de 4-fluoro-4-{4-[(E/Z)-(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente estireno (0,21 ml) y a continuación lejía de blanqueo (13 % en agua). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente se eliminó el disolvente a presión reducida. Se adicionó al residuo diclorometano y agua y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg).

40 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ_{ppm} : 1,42 (s, 9H), 2,14-2,07 (m, 4H), 3,15 (s a, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,93 (s a, 2H), 5,75 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 4H), 8,21 (s, 1H)

logP (HCOOH): 4,28

EM (ESI): 332 ($[\text{M}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3+2\text{H}]^+$)

Procedimiento G

Cloruro de 4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (XII-1)

45 Se añadió por goteo a una solución de 4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo (380 mg) a 0 °C una solución 4 molar de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (374 mg).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆): 5 ppm : 2,58-2,30 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,90 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 8,25 (s, 1H), 9,08 (bs, 1H), 9,24 (s a, 1H)

logP (HCOOH): 1,17

EM (ESI): 332 ([M-Cl]⁺)

Procedimiento H

- 10 **2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (I-5)**

Se añadió a una solución de ácido [bis-3,5-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (230 mg) en diclorometano (5 ml) cloruro de oxalilo (387 mg) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de separar el disolvente a presión reducida se disolvió el residuo en diclorometano (5 ml) y se adicionó a 0 °C mediante goteo una solución de cloruro de 4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (374 mg) y de base de Hünig (394 mg) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir solución de cloruro de amonio concentrada se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-fluoro-4-[4-(5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (250 mg).

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm} : 2,45-2,05 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,76 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 8,22 (s, 1H)

logP (HCOOH): 3,41

EM (ESI): 540 ([M+H]⁺)

- 25 **1-(4-[4-[5-(2-Acetilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (I-7)**

Procedimiento D y E

4-[4-[5-(2-Acetilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-2)

- 30 Se añadió a una solución de 4-[4-[(Z/E)-(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g) y 1-(2-vinilfenil)etanona (2,32 g) en acetato de etilo (70 ml) a temperatura ambiente hidrogenocarbonato de potasio (7,23 g) y N-clorosuccinimida (2,31 g) y a continuación tres gotas de agua. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 60 °C, luego se adicionó acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-[4-[5-(2-acetilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,64 g).

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm} : 1,41 (s, 9H), 1,60-1,48 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,89 (s a, 2H), 3,13 (dd, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 3H), 6,12 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,00 (d, 1H)

Procedimiento G

Clorhidrato de 1-(2-[3-[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]fenil)etanona (XII-2)

- 40 Se añadió por goteo a una solución de 4-[4-[5-(2-acetilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C una solución 4 molar de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo clorhidrato de 1-(2-[3-[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]fenil)etanona (430 mg).

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm} : 1,99-1,85 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,08-2,97 (m, 2H), 3,14 (dd, 1H), 3,43-3,30 (m, 3H), 4,00 (dd, 1H), 6,12 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H)

logP (HCOOH): 0,96

EM (ESI): 358 ([M-Cl]⁺)

Procedimiento H

1-(4-{4-[5-(2-Acetilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (I-7)

- 5 Solución A: se añadió por goteo a una solución de ácido [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (280 mg) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente una gota de N,N-dimetilformamida y cloruro de oxalilo (0,295 ml). Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente se separó el disolvente y se disolvió el residuo de nuevo en diclorometano (10 ml) (solución A).

- 10 Se añadió a una solución de clorhidrato de 1-(2-{3-[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}fenil)ethnona (441 mg) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente diisopropiletilamina (588 ml). Se añadió por goteo después de 15 minutos la solución A. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se adicionó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 1-(4-{4-[5-(2-acetilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (590 mg).

2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (I-26)

Procedimiento D y E

4-{4-[5-(2-Formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-3)

- 20 Se hicieron reaccionar análogamente a I-7 (procedimiento D y E) 4-{4-[(Z/E)-(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,6 g) y 2-vinilbenzaldehído (2,61 g). Se obtuvo 4-{4-[5-(2-formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,69 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm} : 1,41 (s, 9H), 1,60-1,48 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 2,89 (bs, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 3H), 6,42 (dd, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 10,18 (s, 1H)

- 25 logP (HCOOH): 3,76

EM (ESI): 342 ([M-COOC(CH₃)₃+2H]⁺)

Procedimiento G

Clorhidrato de 2-{3-[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (XII-3)

- 30 Se hizo reaccionar análogamente a I-7 (procedimiento G) 4-{4-[5-(2-formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,1 g). Se obtuvo clorhidrato de 2-{3-[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (4,35 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm} : 2,02-1,89 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 10,19 (s, 1H)

- 35 logP (HCOOH): 0,76

EM (ESI): 342 ([M-Cl]⁺)

Procedimiento H

2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (I-26)

- 40 Se hizo reaccionar análogamente a I-7 clorhidrato de 2-{3-[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (432 mg) (procedimiento G). Se obtuvo 2-{3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (330 mg) .

2-[3,5-Bis(Difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-etinilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (I-38)

- 45 Se añadió a una solución de 4-acetamidobencenosulfonilazida (140 mg) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente fosfonato de dimetil-2-oxopropilo (97 mg). Después de agitar durante 2 horas se añadió 2-{3-[2-(1-{[3,5-

bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (267 mg) en metanol (2 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 8 horas se adicionó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo terc-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-[4-[5-(2-etinilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)etanona (50 mg).

N-(2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}fenil)metanosulfonamida (I-37)

Procedimiento D y E

4-[4-(5-{2-[(Metilsulfonil)amino]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-4)

Se hicieron reaccionar análogamente a I-7 (procedimiento D y E) 4-[4-[(Z/E)-(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g) y N-(2-vinilfenil)metanosulfonamida (1,11 g) (procedimiento D y E). Se obtuvo 4-[4-(5-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,94 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm} : 1,41 (s, 9H), 1,51-1,49 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,38-3,21 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 6,09 (dd, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 9,18 (s a, 1H)

logP (HCOOH): 3,00

EM (ESI): 407 ([M-COOC(CH₃)₃+2H]⁺)

Procedimiento G

Cloruro de 4-[4-(5-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (XII-4)

Se hizo reaccionar análogamente a I-7 (procedimiento G) 4-[4-(5-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg). Se obtuvo cloruro de 4-[4-(5-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (1,00 g).

logP (HCOOH): 0,72

EM (ESI): 407 ([M-Cl+2H]⁺)

Procedimiento H

N-(2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}fenil)metanosulfonamida (I-37)

Se hizo reaccionar análogamente a I-7 (procedimiento G) cloruro de 4-[4-(5-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (299 mg). Se obtuvo N-(2-{3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}fenil)metanosulfonamida (215 mg).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-[4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il)etanona (I-9)

Procedimiento D y E

4-[4-[5-(2-Hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-5)

Se añadió a una solución de 4-[4-[(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,46 g) y 2-vinilfenol (1,60 g) en acetato de etilo (50 ml) a temperatura ambiente hidrogenocarbonato de potasio (5,55 g) y N-clorosuccinimida (1,78 g) y a continuación una gota de agua. Después de agitar durante la noche a 60 °C se adicionó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-[4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm} : 1,41 (s, 9H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,96-4,05 (m, 2H), 5,82 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,70 (s, 1H)

logP (pH2,7): 3,22

EM (ESI): 330 ([M+H-C₄H₉OCO]⁺)

Procedimiento G**Cloruro de 4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (XII-5)**

Se añadió por goteo a una solución de 4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g) en diclorometano a 0 °C una solución 4 molar de ácido clorhídrico (4,0 eq.) en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (1,45 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm} : 1,85-1,98 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 8,87 (s a, 1H), 9,74 (s, 1H)

logP (pH 2,7): 0,69

EM (ESI): 330 ([M+H]⁺)

Procedimiento H

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (I-9)

Se añaden a una solución de ácido [3,5-bis-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (982 mg) en diclorometano (10 ml) a 0 °C cloruro de oxalilo (1,50 g) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se eliminan el disolvente y el reactivo en exceso a presión reducida. Se disuelve el residuo sólido de nuevo en diclorometano y se añade a 0 °C mediante goteo a una solución de cloruro de 4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (1,45 g) y trietilamina (5,5 ml) en diclorometano (14 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Después de esto se adiciona solución de hidrogenocarbonato de sodio concentrada, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (900 mg).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-{4-[5-(2-prop-2-in-1-iloxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (I-21)

Se añaden a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (60 mg) y carbonato de potasio (23 mg) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente yoduro de potasio (10 mg) y 3-bromoprop-1-ino (21 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 9 h a 80 °C. Adicionalmente se extrae la mezcla con ácido clorhídrico diluido y con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-{4-[5-(2-prop-2-in-1-iloxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (40 mg).

Carboxilato de 2-[3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]fenilciclohexanocarboxilato (I-32)

Se añade a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (150 mg) y trietilamina (33 mg) en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C una solución de cloruro de ciclohexanocarbonilo en cloruro de metileno (2 ml). Se separa el baño de hielo y se agita la mezcla de reacción durante 3 h de 0 °C a temperatura ambiente. Adicionalmente se adiciona a la mezcla solución de hidrogenocarbonato de sodio diluida y se extrae con cloruro de metileno. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene carboxilato de 2-[3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]fenilciclohexano (150 mg).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (I-10)**Procedimiento D y E****4-{4-[5-(2-Nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-6)**

Se añadió a una solución de 4-{4-[(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,80 g) y 1-nitro-2-vinilbenceno (1,60 g) en acetato de etilo (50 ml) a temperatura ambiente hidrogenocarbonato de potasio (4,50 g) y N-clorosuccinimida (1,44 g) y a continuación se añadió una gota de agua. Después de agitar durante la noche a

60 °C se adicionó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía. Se obtuvo 4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,10 g).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 1,40 (s, 9H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,15 (d, 1H)

logP (pH2.7): 4,01

EM (ESI): 359 ([M+H-C₄H₉OCO]⁺)

Procedimiento G

Cloruro de 4-{4-[5-(2-Nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (XII-6)

10 Se añadió por goteo a una solución de 4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,10 g) en diclorometano a 0 °C una solución 4 molar de ácido clorhídrico (4,0 eq.) en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (1,60 g).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 1,86-1,97 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,91 (s a, 1H)

logP (pH2.7): 1,09

EM (ESI): 359 ([M+H]⁺)

Procedimiento H

20 **2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (I-10)**

Se añaden a una solución de ácido [3,5-bis-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (0,37 g) en diclorometano (10 ml) a 0 °C de cloruro de oxalilo (0,57 g) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se separan el disolvente y el reactivo en exceso a presión reducida. Se disuelve el residuo sólido de nuevo en diclorometano y se añade a 0 °C por goteo a una solución de cloruro de 4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (0,59 g) y trietilamina (2,1 ml) en diclorometano (14 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Después de esto se adiciona solución de hidrogenocarbonato de sodio concentrada, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (170 mg).

1-(4-{4-[5-(2-Aminofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (1-41)

35 Se añade a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (80 mg) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente Pd/C (20 mg, al 10 %). Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, a continuación se separan los componentes volátiles a presión reducida. Tras purificación por cromatografía se obtiene 1-(4-{4-[5-(2-aminofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (25 mg).

40 **2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[5-(2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona (I-24)**

Procedimiento D y E

4-(4-{5-[2-(Ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-7)

45 Se añadió a una solución de 4-{4-[(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,90 g) y 1-(ciclohexilmetoxi)-2-vinilbenceno (2,40 g) en acetato de etilo (300 ml) a temperatura ambiente hidrogenocarbonato de potasio (4,60 g) y N-clorosuccinimida (1,48 g) y a continuación una gota de agua. Se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a 60 °C, a continuación se adicionó acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por

cromatografía. Se obtuvo 4-(4-{5-[2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,40 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 0,97-1,12 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,50-1,80 (m, 8H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 3H), 3,95-4,03 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,97 (s, 1H)

logP (pH2,7): 6,30

EM (ESI): 426 ([M+H-C₄H₉OCO]⁺)

Procedimiento G

Cloruro de 4-(4-{5-[2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidinio (XII-7)

Se añadió por goteo a una solución de 4-(4-{5-[2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,20 g) en diclorometano a 0 ° C una solución 4 molar de ácido clorhídrico (4,0 eq.) en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a 0 ° C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-(4-{5-[2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidinio (2,50 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 0,92-1,14 (m, 5H), 1,51-1,81 (m, 6H), 1,93-2,07 (m, 2H), 2,14-2,27 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,26-3,47 (m, 4H), 3,71-3,86 (m, 3H), 5,80 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,52 (s, 1H)

logP (pH 2,7): 1,90

EM (ESI): 426 ([M+H]⁺)

Procedimiento H

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-24)

Se añaden a una solución de ácido [3,5-bis-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (1,49 g) en diclorometano (10 ml) a 0 ° C cloruro de oxalilo (2,29 g) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se separan el disolvente y el reactivo en exceso a presión reducida. Se disuelve el residuo sólido de nuevo en diclorometano y se añade a 0 ° C por goteo a una solución de cloruro de 4-(4-{5-[2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidinio (2,55 g) y trietilamina (8,36 ml) en diclorometano (14 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Después de esto se adiciona solución de hidrogenocarbonato de sodio concentrada, se separa la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(ciclohexilmetoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il] etanona (1,87 g).

2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (I-31)

Procedimiento D y E

4-{4-[5-(2-Formilfenil)-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-b-1)

Se añadió a una solución de 4-{4-[(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g) en DMF (10 ml) a 50 ° C N-clorosuccinimida (0,51 g) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente trietilamina (1,34 ml) y 2-etinilbenzaldehído (0,54 g). Después de agitar durante 2 horas a 50 ° C se adicionó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-{4-[5-(2-formilfenil)-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_{ppm}: 1,42-1,41 (m, 9H), 1,69-1,50 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 2,90 (bs, 2H), 3,40-3,28 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,29 (s, 1H)

logP (HCOOH): 4,10

EM (ESI): 340 ([M-COOC(CH₃)₃+2H]⁺)

Procedimientos G y H**2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (I-31)**

5 Se añadió por goteo a una solución de 4-{4-[5-(2-formilfenil)-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg) en diclorometano a 0 °C una solución 4 molar de ácido clorhídrico (2 ml) en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-{4-[5-(2-formilfenil)-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (XII-8).

10 Se añaden a una solución de ácido [3,5-bis-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (51 mg) en diclorometano (2 ml) a 0 °C cloruro de oxalilo (57 µl) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se separan el disolvente y el reactivo en exceso a presión reducida. Se disuelve de nuevo el residuo sólido en diclorometano y se añade a 0 °C por goteo a una solución de cloruro de 4-{4-[5-(2-formilfenil)-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio y trietilamina (90 µl) en diclorometano (2 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Después de esto se adiciona solución de hidrogenocarbonato de sodio concentrada, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía se obtiene 2-{3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (36 mg).

2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de ciclopropilmetilo (I-13)**20 Procedimiento D y E****4-(4-{5-[2-(Metoxicarbonil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-8)**

25 Se hicieron reaccionar análogamente a I-31 4-{4-[(Z/E)-(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg) y 2-vinilbenzoato de metilo (406 mg) (procedimiento D y E). Se obtuvo 4-(4-{5-[2-(metoxicarbonil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (643 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 1,40 (s, 9H), 1,60-1,49 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 2,98-2,75 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,02 (dd, 1H), 4,05-3,93 (m, 2H), 6,30 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,00 (s, 1H)

logP (HCOOH): 4,14

30 EM (ESI): 372 ([M-COOC(CH₃)₃+2H]⁺)

Ácido 2-(3-{2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoico (X-a-9)

35 Se añade a una solución de 4-(4-{5-[2-(metoxicarbonil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (643 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (0,8 ml) a temperatura ambiente hidróxido de litio monohidratado (86 mg). Se agita la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente y luego se adiciona solución de HCl 1 N enfriada con hielo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y luego se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato de sodio.

Se separa el sólido por filtración y se separa el disolvente por destilación. Se obtiene ácido 2-(3-{2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoico (377 mg).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 1,40 (s, 9H), 1,56-1,48 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 2,88 (bs, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H), 6,48 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,01 (s, 1H)

logP (HCOOH): 3,18

EM (ESI): 358 ([M-COOC(CH₃)₃+2H]⁺)

4-[4-(5-[2-(Ciclopropilmetoxi)carbonil]fenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-10)

45 Se añade a una solución de ácido 2-(3-{2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoico (300 mg) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente ciclopropilmetanol (47 mg), 4-dimetilaminopiridina (8 mg) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (132 mg). Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se adiciona agua. Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo

por cromatografía. Se obtiene 4-[4-(5-{2-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 0,40-0,37 (m, 2H), 0,61-0,56 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,59-1,48 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 2,88 (bs, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 4,08-3,96 (m, 3H), 4,15 (dd, 2H), 6,31 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,00 (s, 1H)

logP (HCOOH): 4,99

EM (ESI): 412 ([M-COOC(CH₃)₃+2H]⁺)

Procedimiento G y H

2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de ciclopropilmetilo (I-13)

Se hizo reaccionar análogamente a I-31 4-[4-(5-{2-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg) (procedimiento G y H). Se obtuvo 2-{3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de ciclopropilmetilo (136 mg).

2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de metilo (I-43) y 2-{3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-5-cloro-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de metilo (I-46)

Cloruro de 4-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)piperidinio

Se añadió por goteo a 4-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g) a 0 °C una solución 4 molar de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)piperidinio (9 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 2,05-1,94 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 9,32 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H)

2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbaldehído (VI-2)

Se añadieron a una solución de ácido [3,5-bis-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (3,64 g) en diclorometano (20 ml) a 0 °C cloruro de oxalilo (3,5 ml) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se separan el disolvente y el reactivo en exceso a presión reducida. Se disuelve el residuo sólido de nuevo en diclorometano y se añade a 0 °C por goteo a una solución de cloruro de 4-(4-formil-1,3-tiazol-2-il)piperidinio (3,11 g) y trietilamina (5,6 ml) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de esto se adiciona solución de hidrogenocarbonato de sodio concentrada, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbaldehído (4,52 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 1,65-1,53 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 3,48-3,22 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,90 (s, 1H)

logP (HCOOH): 1,93

EM (ESI): 405 ([M+H]⁺)

Procedimiento D y E

2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbaldehídoxima

Se añadió por goteo a una solución de 2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbaldehído (487 mg) en etanol (5 ml) de hidroxilamina (50 % en agua, 44 µl) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 horas, luego se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbaldehídoxima (454 mg).

logP (HCOOH): 1,93 y 1,98 (2 isómeros)

EM (ESI): 420 ([M+H]⁺)

2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de metilo (I-43) y 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-5-cloro-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de metilo (I-46)

Se añadió a una solución de 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbaldehídoxima (1,00 g) en DMF (4 ml) a 50 °C N-clorosuccinimida (382 mg) y se agita durante 30 minutos. Se añade a la mezcla de reacción a temperatura ambiente trietilamina (1 ml) y 2-vinilbenzoato de metilo (0,50 g). Después de agitar durante 2 horas a 50 °C se adicionó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de metilo (287 mg) y 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-5-cloro-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de metilo (193 mg).

2-{3-[2-(1-[[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-N-ciclopropilbenzamida (I-27)

Ácido 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoico

Se añadió a una solución de 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoato de metilo (208 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0,2 ml) a temperatura ambiente hidróxido de litio monohidratado (23 mg). Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente y luego se adiciona solución de HCl 1N enfriada con hielo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y luego se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato de sodio. Se separa el sólido por filtración y el disolvente por destilación. Se obtiene ácido 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoico (158 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 1,61-1,50 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 3,48-3,15 (m, 3H), 4,05-3,92 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,02 (s, 1H)

logP (HCOOH): 2,63

EM (ESI): 566 ([M+H]⁺)

2-{3-[2-(1-[[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-N-ciclopropilbenzamida (I-27)

Se añade a una solución de ácido 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzoico (105 mg) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente ciclopropanamina (11 mg), 4-dimetilaminopiridina (2 mg) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (37 mg). Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se adiciona agua. Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía. Se obtiene 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-N-ciclopropilbenzamida (78 mg).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(hidroximetil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-45)

Se añadió a una solución de 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}benzaldehído (1,9 g) en metanol (50 ml) a 0 °C de borohidruro de sodio (0,16 g) y luego 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se adicionó la mezcla de reacción a 0 °C con ácido clorhídrico 0,1 molar. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(hidroximetil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (1,1 g).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(clorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-44)

Se añadió a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(hidroximetil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (0,55 g) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente cloruro de tionilo (0,24 g) y una gota de DMF y se sometió la mezcla a reflujo después de 2 horas. A continuación se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se obtuvo sin más purificación 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(clorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (0,59 g).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(2-metoxietoxi)metil]fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-

1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (I-11)

Se agitó 2-metoxietanol (1,5 ml) a temperatura ambiente de hidruro de sodio (60 %, 17 mg) y después 2 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió por goteo una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(clorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (0,20 g) en 2-metoxietanol (1,5 g) y se agitó la mezcla después de 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se adicionó la mezcla de reacción con agua y diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(2-metoxietoxi)metil]fenil}-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il] etanona (0,11 g).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-[(etilsulfanil)metil]fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (I-12)**2-[3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]bencilimidotiocarbamato**

Se sometió a reflujo una mezcla de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(clorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (0,20 g) y tiourea (29 mg) en etanol (5 ml) durante 1 hora. A continuación se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se adicionó al residuo solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % y acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se filtró el residuo en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:2) en gel de sílice. Se obtuvo 2-[3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]bencilimidotiocarbamato (0,15 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 1,58 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,42-3,20 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 5,40 (dd, 2H), 6,06 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,45-7,25 (m, 4H), 8,03 (s, 1H)

logP (HCOOH): 1,68

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-[(etilsulfanil)metil]fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (I-12)

Se añadió a una solución de 2-[3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]bencilimidotiocarbamato (0,15 g) en tolueno (5 ml) sosa cáustica al 50 % (0,5 ml), yodoetano (42 mg) y una gota de bromuro de tetra-n-butilamonio. Después se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se adicionó a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-[(etilsulfanil)metil]fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (50 mg).

1-[4-(4-{5-[2-(Aliloxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (I-14)

Se añadió a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (81 mg) y carbonato de potasio (105 mg) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente bromuro de alilo (73 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 5 h a reflujo. Después de esto se adiciona a la mezcla agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía se obtiene 1-[4-(4-{5-[2-(aliloxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (48 mg).

Se prepararon análogamente a I-14 **2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (I-20)** y **2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (I-18)**.

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (I-19)

Se añade a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il]etanona (81 mg) y carbonato de potasio (105 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente de 1-bromo-2-metoxietano (84 mg) y yoduro de potasio (2,5 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 80 °C. Después de esto se adiciona a la mezcla agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-il] etanona (41 mg).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-28)**Procedimiento D y E****5 4-(4-{5-[3-(2-Metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-11)**

Se hicieron reaccionar análogamente al compuesto I-31 4-{4-[(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg) y 1-(2-metoxietoxi)-3-vinilbenceno análogamente a I-31 (procedimiento D y E). Se obtuvo 4-(4-{5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 8,00 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,10-6,80 (m, 3H), 5,68 (dd, 1H), 4,15-3,95 (m, 4H), 3,84 (dd, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,45-3,20 (m), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Se sintetizó el reactante 1-(2-metoxietoxi)-3-vinilbenceno partiendo de 3-(2-metoxietoxi)-benzaldehído según protocolos habituales para el experto en la técnica (reacción de Wittig: Chem. Rev. 1989, 89, 863-927).

Procedimiento G y H**15 2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-28)**

Se hizo reaccionar análogamente a I-31 4-(4-{5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (279 mg) (procedimientos G y H). Se obtuvo 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (180 mg).

20 2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-54)**Procedimiento D y E****4-(4-{5-(2-Cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-12)**

25 Se añadió a una solución de 4-{4-[(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) en acetato de etilo (10 ml) N-clorosuccinimida (206 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 30 min a reflujo. Se añadió a la mezcla de reacción 3-cloro-2-vinilfenol (397 mg) e hidrogenocarbonato de potasio (257 mg) a temperatura ambiente y a continuación una gota de agua. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se adicionó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-(4-{5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (345 mg).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 7,95 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 4,1-3,95 (m), 3,30-3,15 (m), 3,05-2,75 (m, 2H), 2,08-2,0 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

35 También en este caso se sintetizó el reactante 3-cloro-2-vinilfenol partiendo de 2-cloro-6-hidroxibenzaldehído según los protocolos de síntesis habituales para el experto en la técnica (reacción de Wittig: Chem. Rev. 1989, 89, 863-927).

Procedimiento G y H**40 2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-54)**

45 Se añadió por goteo a una solución de 4-(4-{5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (346 mg) en diclorometano a 0 °C una solución 4 molar de ácido clorhídrico (4,0 eq.) en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas se separó el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-(4-{5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)piperidinio (XII-9).

Se añaden a una solución de ácido [3,5-bis-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (177 mg) en diclorometano (40 ml) a 0 °C cloruro de oxalilo (290 mg) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separan el disolvente y el reactivo en exceso a presión reducida. Se disuelve el residuo sólido de nuevo en diclorometano y se añade a 0 °C por goteo a una solución de cloruro de 4-(4-{5-(2-cloro-

6-hidroxifenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidinio y trietilamina (5,0 eq.) en diclorometano (25 ml). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto se adiciona una solución de hidrogenocarbonato de sodio concentrada, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-{4-[5-(2-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (110 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ_{ppm}: 10,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30-6,80 (m, 6H), 6,17 (dd, 1H), 5,40 (dd, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,84 (t, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H),

Log P (HCOOH): 2,94

1-[4-(4-{5-[2-(Aliloxi)-6-clorofenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (I-51)

Se añade a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-{4-[5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (39 mg) y carbonato de potasio (47 mg) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente bromuro de alilo (33 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 5 h a reflujo. Después de esto se adiciona a la mezcla agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía se obtiene 1-[4-(4-{5-[2-(aliloxi)-6-clorofenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]-2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (26 mg).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-cloro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-49)

Se añaden a una solución de 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-{4-[5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (33 mg) y carbonato de potasio (12 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente yoduro de potasio (5 mg) y 3-bromoprop-1-ino (11 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 9 h a 80 °C. Después de esto se adiciona a la mezcla ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-cloro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (19 mg).

2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-cloro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (I-50)

Se añadió a una solución de 2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-[5-(2-cloro-6-hidroxi-fenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (39 mg) y carbonato de potasio (47 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente 1-bromo-2-metoxietano (38 mg) y yoduro de potasio (1,1 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 80 °C. Después de esto se adiciona a la mezcla agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-cloro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]etanona (17 mg).

2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-3-fluorobenzaldehído (I-17)

3- Fluoro-2-vinilbenzaldehído

Se añadió por goteo a una solución de 1-bromo-3-fluoro-2-vinilbenceno (900 mg) en THF (40 ml) a -78 °C n-butillitio (3,4 ml 1,6 M/hexano). Después de 60 minutos a -78 °C se añadió por goteo N,N-dimetilformamida (0,69 ml). Después de 60 minutos de agitación a -78 °C se adicionó agua a la mezcla de reacción y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de esto se adicionó a la mezcla agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentraron. Tras purificación por cromatografía se obtiene 3-fluoro-2-vinilbenzaldehído (160 mg).

También en este caso se sintetizó el reactante 1-bromo-3-fluoro-2-vinilbenceno partiendo de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído según los protocolos de síntesis habituales para el experto en la técnica (reacción de Wittig: Chem. Rev. 1989, 89, 863-927).

Procedimiento D y E

4-{4-[5-(2-Fluoro-6-formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (X-a-13)

Se añadió a una solución de 4-{4-[(hidroxiimino)metil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (166 mg) en

acetato de etilo (10 ml) N-clorosuccinimida (85,5 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a reflujo. Se añadió a esta mezcla de reacción a temperatura ambiente 3-fluoro-2-vinilbenzaldehído (160 mg) e hidrogenocarbonato de potasio (106,7 mg) y a continuación una gota de agua. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se adicionó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvo 4-{4-[5-(2-fluoro-6-formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg)

RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (dd, 1 H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 4,08-3,90 (m, 3H), 3,53 (dd, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), logP (HC02H): 3,62

Procedimiento G y H

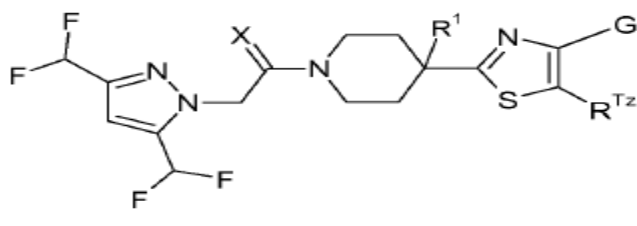
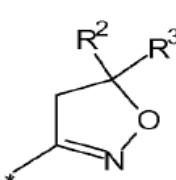
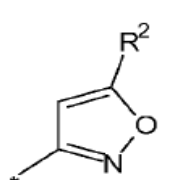
2-{3-[2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-3-fluorobenzaldehído (I-17)

Se añadió por goteo a una solución de 4-{4-[5-(2-fluoro-6-formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (112 mg) en diclorometano a 0 °C una solución 4 molar de ácido clorhídrico (4,0 eq.) en 1,4-dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas se eliminaron el disolvente y el ácido clorhídrico en exceso. Se obtuvo cloruro de 4-{4-[5-(2-fluoro-6-formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (XII-10).

Se añadió a una solución de ácido [3,5-bis-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (58 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 °C cloruro de oxalilo (94,5 mg) y una gota de N,N-dimetilformamida. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separaron el disolvente y el reactivo en exceso a presión reducida. Se disolvió el residuo sólido de nuevo en diclorometano (5 ml) y se añadió a 0 °C por goteo a una solución de cloruro de 4-{4-[5-(2-fluoro-6-formilfenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio y trietilamina (5,0 eq.) en diclorometano (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto se adicionó solución de hidrogenocarbonato de sodio concentrada, se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentraron. Tras purificación por cromatografía en columna se obtuvo 2-{3-[2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-3-fluorobenzaldehído (55 mg).

Ejemplos

Tabla 1

 (I) En la tabla 1 aparece el grupo G particularmente en las especificaciones G3 y G4:  G3 significa:  G4 significa:							
Ej.	X	R ¹	G	R ²	R ³	R ¹²	logP
I-1	O	H	G3	Fenilo	H	H	3,17 ^[a] , 3,11 ^[c]
I-2	O	H	G3	2,6-difluorofenilo	H	H	3,14 ^[b]

(continuación)

Ej.	X	R1	G	R2	R3	RTz	logP
I-3	O	H	G4	Fenilo		H	3,66 ^[b]
I-4	O	Fluoro	G3	2-Fluorofenilo	H	H	3,49 ^[b]
I-5	O	Fluoro	G3	Fenilo	H	H	3,41 ^[b]
I-6	O	Fluoro	G3	2,6-Difluorofenilo	H	H	3,43 ^[b] ; 3,34 ^[c]
I-7	O	H	G3	2-Acetilfenilo	H	H	3,08 ^[b]
I-8	O	H	G3	3-Acetilfenilo	H	H	2,78 ^[b]
I-9	O	H	G3	2-Hidroxifenilo	H	H	2,58 ^[a] ; 2,6 ^[c]
I-10	O	H	G3	2-Nitrofenilo	H	H	3,19 ^[b]
I-11	O	H	G3	2-[(2-Metoxietoxi)metil]fenilo			3,21 ^[b]
I-12	O	H	G3	2-[(Etilsulfanil)metil]fenilo	H	H	3,9 ^[b]
I-13	O	H	G3	2-[(Ciclopropilmetoxi)carbonil]fenilo	H	H	3,92 ^[c] ; 3,99 ^[b]
I-14	O	H	G3	2-(Aliloxi)fenilo	H	H	3,63 ^[b] ; 3,65 ^[c]
I-15	O	H	G3	3-(But-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,33 ^[c] ; 3,29 ^[a]
I-16	O	H	G3	2-(Butoximetil)fenilo	H	H	4,24 ^[b]
I-17	O	H	G3	2-Fluoro-6-formilfenilo	H	H	2,82 ^[c] ; 2,92 ^[c]
I-18	O	H	G3	2-[(2-Metilprop-2-en-1-il)oxi]fenilo	H	H	3,96 ^[b] ; 3,92 ^[c]
I-19	O	H	G3	2-(2-Metoxietoxi)fenilo	H	H	3,18 ^[c] ; 3,26 ^[b]
I-20	O	H	G3	2-[(3-Metilbut-2-en-1-il)oxi]fenilo	H	H	4,19 ^[b] ; 4,11 ^[c]
I-21	O	H	G3	3-(Prop-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,16 ^[c] ; 3,24 ^[a]
I-22	O	H	G3	4-(Prop-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,14 ^[a] ; 3,08 ^[c]
I-23	O	H	G3	3-Formilfenilo	H	H	2,78 ^[b]
I-24	O	H	G3	2-(Ciclohexilmetoxi)fenilo	H	H	4,9 ^[a] ; 4,9 ^[c]
I-25	O	H	G3	2-(Pent-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,91 ^[b]
I-26	O	H	G3	2-Formilfenilo	H	H	2,98 ^[b]
I-27	O	H	G3	2-(Ciclopropilcarbamoil)fenilo	H	H	2,64 ^[b]
I-28	O	H	G3	3-(2-Metoxietoxi)fenilo	H	H	3,03 ^[b] ; 3,04 ^[c]
I-29	O	H	G3	2-(But-2-in-1-iloxi)-6-fluorofenilo	H	H	3,46 ^[a] ; 3,42 ^[c]
I-30	O	H	G3	2-Fluoro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,18 ^[b] ; 3,15 ^[c]
I-31	O	H	G4	2-Formilfenilo		H	3,25 ^[b]
I-32	O	H	G3	2-[(Ciclohexilcabonil)oxi]fenilo	H	H	4,27 ^[b] ; 4,19 ^[c]
I-33	O	H	G3	2-[(Ciclopropilcabonil)oxi]fenilo	H	H	3,28 ^[c] ; 3,34 ^[a]
I-34	O	H	G3	3-(Pent-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,74 ^[c] ; 3,83 ^[a]

(continuación)

Ej.	X	R ¹	G	R ²	R ³	R ¹²	logP
I-35	O	H	G3	2-(But-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,55 ^[c] , 3,65 ^[a]
I-36	O	H	G3	2-[3,3,3-Trifluoropropanoil]oxi]fenilo	H	H	9,43 ^[a] , 3,52 ^[c]
I-37	O	H	G3	2-[(Metilsulfonil)amino]fenilo	H	H	2,51 ^[b]
I-38	O	H	G3	2-Etiniifenilo	H	H	3,36 ^[b]
I-39	O	H	G3	2-(Prop-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,23 ^[c] , 3,28 ^[a]
I-40	O	H	G3	4-[(Metilsulfonil)amino]fenilo	H	H	2,41 ^[b]
I-41	O	H	G3	2-Aminofenilo	H	H	2,71 ^[c] , 2,7 ^[a]
I-42	O	H	G3	3-Hidroxifenilo	H	H	2,45 ^[c] , 2,43 ^[a]
I-43	O	H	G3	2-(Metoxicarbonil)fenilo	H	H	3,32 ^[b]
I-44	O	H	G3	2-(Clorometil)fenilo	H	H	3,36 ^[b]
I-45	O	H	G3	2-(Hidroximetil)fenilo	H	H	2,45 ^[b]
I-46	O	H	G3	2-(Metoxicarbonil)fenilo	H	Cloro	3,98 ^[b]
I-47	O	H	G3	4-(Pent-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,74 ^[c] , 3,76 ^[a]
I-48	O	H	G3	4-(But-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,42 ^[c] , 3,43 ^[a]
I-49	O	H	G3	2-Cloro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo	H	H	3,5 ^[b] , 3,34 ^[c]
I-50	O	H	G3	2-Cloro-6-(2-metoxietoxi)fenilo	H	H	3,36 ^[b]
I-51	O	H	G3	2-(Aliloxi)-6-clorofenilo	H	H	3,71 ^[c] , 3,82 ^[b]
I-52	O	H	G3	2-[2,2,2-Trifluoroetoxi]metil]fenilo	H	H	3,6 ^[c] , 3,4 ^[a]
I-53	O	H	G3	2-[(Etilsulfonil)metil]fenilo	H	H	2,76 ^[b]
I-54	O	H	G3	2-Cloro-6-hidroxifenilo	H	H	2,94 ^[b]

La determinación de los valores de log P se realizó según el Anexo V.A 8 de la Directiva CEE 79/831 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en columnas de fase inversa (C18), con los siguientes procedimientos:

5 ^[a] La determinación se realiza en medio ácido a pH 2,3 con ácido fosfórico acuoso al 0,1 % y acetonitrilo como eluyentes: gradiente lineal de acetonitrilo al 10 % hasta acetonitrilo al 95 %.

^[b] La determinación se realiza con CL-EM en medio ácido a pH 2,7 con ácido fórmico acuoso al 0,1 % y acetonitrilo (contiene ácido fórmico al 0,1 %) como eluyentes; gradiente lineal de acetonitrilo al 10 % a acetonitrilo al 95 %.

10 ^[c] La determinación se realiza con CL-EM en medio neutro a pH 7,8 con solución de hidrogenocarbonato de amonio acuoso 0,001 molar y acetonitrilo como eluyentes; gradiente lineal de acetonitrilo al 10 % a acetonitrilo al 95 %.

15 La calibración se realiza con alcan-2-onas no ramificadas (con 3 a 16 átomos de carbono), cuyos valores de log P se conocen (determinación de valores de log P en función de los tiempos de retención mediante interpolación lineal entre dos alcanonas consecutivas).

Los valores de lambda-max se determinaron en función de los espectros UV de 200 nm a 400 nm en los máximos de las señales cromatográficas.

Datos de RMN de ejemplos seleccionados

Ej.	Datos de RMN
I-1	RMN ^1H : δ_{ppm} : 1,63 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,42-3,20 (m, 3H), 3,87 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,35 (s a, 2H), 5,72 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,97 (1, 1H), 7,14 (1, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,97 (s, 1H)
I-2	RMN ^1H : δ_{ppm} : 1,58 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 6,01 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 8,03 (s, 1H)
I-3	RMN ^1H : δ_{ppm} : 1,66 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,96 (dd, 2H), 8,23 (s, 1H)
I-4	RMN ^1H : δ_{ppm} : 2,45-2,05 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 2H), 8,24 (s, 1H)
I-5	RMN ^1H : δ_{ppm} : 2,45-2,05 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,76 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,18 (1, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 8,22 (s, 1H)
I-6	RMN ^1H (CD_3CN): : 2,50-2,10 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 6,07 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,88 (s, 1H)

Los desplazamientos químicos de RMN en ppm se midieron a 400 MHz en caso de que no se indique lo contrario en el disolvente DMSO- d_6 con tetrametilsilano como patrón interno.

Las abreviaturas siguientes describen el desdoblamiento de las señales:

- 5 a = ancho, s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete

Datos de RMN de ejemplos seleccionados**Procedimiento de listas de pico de RMN**

- 10 Los datos de RMN ^1H de ejemplos seleccionados se indican en forma de listas de pico de RMN ^1H . Para cada pico de señal se indican el valor δ en ppm y la intensidad de señal en paréntesis.

Ejemplo I-8; disolvente DMSO- d_6

8,0369 (5,64); 7,953 (3,33); 7,9506 (3,17); 7,9343 (1,15); 7,9312 (1,42); 7,6713 (1,04); 7,652 (1,46); 7,5832 (1,24); 7,5643 (1,87); 7,5446 (0,75); 7,307 (1); 7,1737 (2,29); 7,1587 (1,17); 7,0404 (1,14); 7,0226 (2,57); 6,9004 (2,47); 6,8868 (1,32); 5,8661 (0,82); 5,8458 (1); 5,8389 (0,98); 5,8188 (0,86); 5,4508 (0,47); 5,408 (1,81); 5,3671 (1,73); 5,3247 (0,46); 4,3643 (0,54); 4,33 (0,57); 4,0573 (0,63); 4,0395 (1,85); 4,0217 (1,88); 4,0039 (0,73); 3,984 (0,53); 3,9632 (1,19); 3,9508 (0,62); 3,9359 (1,24); 3,92 (1,23); 3,8927 (1,02); 3,4369 (1,22); 3,4167 (1,62); 3,4071 (0,58); 3,3936 (1,63); 3,3881 (1,26); 3,3735 (1,77); 3,3194 (308,6); 3,2418 (0,85); 2,891 (0,55); 2,8724 (0,42); 2,8441 (0,72); 2,8149 (0,43); 2,7325 (0,4); 2,6704 (0,34); 2,5949 (16); 2,5522 (0,37); 2,5404 (0,69); 2,5235 (1,54); 2,5102 (19,34); 2,5059 (35,33); 2,5015 (45,46); 2,4971 (31,98); 2,4929 (15,8); 2,3283 (0,36); 2,1377 (0,55); 2,1018 (1,05); 2,0693 (0,92); 1,9871 (8,04); 1,8117 (0,49); 1,7902 (0,44); 1,5915 (0,45); 1,5827 (0,5); 1,5611 (0,46); 1,5519 (0,44); 1,398 (2,53); 1,2365 (0,34); 1,193 (2,23); 1,1752 (4,38); 1,1575 (2,15); 0,0078 (0,39); -0,0002 (7,25); -0,0082 (0,34)

Ejemplo I-9; disolvente DMSO- d_6

9,7066 (7,97); 8,0287 (0,34); 8,0022 (10,13); 7,3071 (1,98); 7,2167 (2,69); 7,1976 (2,79); 7,1737 (4,5); 7,1591 (2,52); 7,1535 (1,76); 7,1494 (1,48); 7,1338 (2,64); 7,1147 (1,75); 7,1106 (1,5); 7,0405 (2,26); 7,0231 (4,87); 6,8986 (5,15); 6,8873 (2,7); 6,8638 (3,65); 6,8438 (3,23); 6,8125 (1,98); 6,7939 (3,39); 6,7754 (1,61); 5,8556 (1,76); 5,8368 (2,06); 5,8279 (2); 5,8092 (1,77); 5,4492 (0,98); 5,4074 (3,65); 5,3673 (3,74); 5,3251 (0,97); 4,3592 (1,22); 4,3252 (1,24); 4,0571 (1,37); 4,0393 (3,86); 4,0215 (3,89); 4,0038 (1,48); 3,9781 (1,2); 3,9449 (1,26); 3,8484 (1,8); 3,8204 (2,02); 3,8055 (2,29); 3,7778 (1,96); 3,4036 (1,2); 3,3939 (1,1); 3,3846 (1,56); 3,3756 (2,26); 3,3661 (1,82); 3,3464 (2,39); 3,3065 (242,8); 3,2791 (3,62); 3,2656 (2,17); 3,2552 (2,76); 3,2364 (2,8); 2,8685 (0,84); 2,8404 (1,49); 2,8107 (0,85); 2,6692 (0,58); 2,6648 (0,47); 2,5392 (1,55); 2,5046 (63,17); 2,5003 (76,51); 2,4964 (53,38); 2,3316 (0,41); 2,327 (0,5); 2,1301 (1,13); 2,0982 (2,27); 2,0692 (1,31); 1,9869 (16); 1,8411 (0,47); 1,8172 (0,97); 1,811 (1,01); 1,7889 (0,92); 1,759 (0,37); 1,6137 (0,42); 1,6042 (0,48); 1,5829 (0,94); 1,5746 (0,98); 1,5538 (0,95); 1,5452 (0,87); 1,5238 (0,37); 1,3981 (0,73); 1,1928 (4,43); 1,175 (8,57); 1,1572 (4,18); -0,0002 (2,26)

(continuación)

Ejemplo I-10; disolvente DMSO-d₆

9,9026 (0,53); 8,7786 (0,82); 8,6473 (0,5); 8,4336 (0,4); 8,1699 (2,2); 8,1671 (2,25); 8,1494 (2,4); 8,1466 (2,37); 8,0449 (8,69); 7,8303 (0,96); 7,8276 (0,99); 7,81 (2,12); 7,7925 (1,53); 7,7897 (1,47); 7,6818 (2,46); 7,665 (1,83); 7,6621 (1,84); 7,6401 (1,46); 7,6366 (1,32); 7,6191 (2,13); 7,6013 (1,16); 7,5979 (1,04); 7,305 (1,64); 7,1717 (3,75); 7,1581 (1,97); 7,0384 (1,89); 7,0221 (4,3); 6,8984 (4,07); 6,8862 (2,33); 6,2689 (1,29); 6,2533 (1,45); 6,2409 (1,46); 6,2251 (1,32); 5,7475 (1,13); 5,4471 (0,79); 5,4048 (2,82); 5,365 (2,84); 5,3233 (0,77); 4,3558 (0,94); 4,3252 (1,02); 4,3078 (0,59); 4,2898 (0,36); 4,1407 (1,39); 4,1124 (1,59); 4,0965 (1,79); 4,0684 (1,57); 4,0573 (1,34); 4,0395 (3,7); 4,0217 (3,75); 4,0039 (1,38); 3,9768 (0,91); 3,9436 (0,96); 3,4422 (1,76); 3,4264 (1,82); 3,4113 (0,58); 3,3982 (2,02); 3,3825 (2,38); 3,3737 (1,46); 3,3641 (0,94); 3,3541 (0,78); 3,3445 (1,03); 3,3352 (0,97); 3,3023 (178,37); 3,2798 (2,37); 3,2613 (1,61); 3,2312 (0,85); 3,0381 (0,37); 2,8638 (0,7); 2,8507 (0,64); 2,8327 (1,16); 2,8038 (0,66); 2,6696 (0,41); 2,6649 (0,32); 2,5396 (0,72); 2,5092 (23,41); 2,5049 (43,1); 2,5005 (56,19); 2,4961 (40,14); 2,4918 (20,08); 2,3319 (0,33); 2,3275 (0,41); 2,1465 (0,37); 2,1243 (0,96); 2,0891 (1,7); 2,0702 (0,87); 2,0549 (0,95); 1,9871 (16); 1,8344 (0,43); 1,8118 (0,79); 1,8063 (0,8); 1,7814 (0,74); 1,6064 (0,38); 1,5981 (0,43); 1,5768 (0,77); 1,5683 (0,78); 1,5476 (0,73); 1,5382 (0,67); 1,3977 (1,14); 1,3202 (0,35); 1,3026 (0,69); 1,2848 (0,36); 1,2363 (0,38); 1,193 (4,46); 1,1752 (8,83); 1,1574 (4,38); 0,0596 (1,49); -0,0002 (3,18)

Ejemplo I-11; disolvente CD₃CN

7,6716 (4,88); 7,4701 (1,37); 7,4579 (1,37); 7,4558 (1,26); 7,3757 (0,71); 7,366 (1,87); 7,3544 (2); 7,3193 (1,14); 7,3079 (1,33); 7,2958 (0,49); 6,9878 (1,11); 6,89 (2,29); 6,8776 (1,16); 6,8311 (2,32); 6,8083 (1,15); 6,7866 (2,38); 6,6957 (1,19); 5,9944 (1,02); 5,98 (1,14); 5,9761 (1,13); 5,9617 (1,04); 5,2629 (0,75); 5,2346 (2,39); 5,203 (2,4); 5,1748 (0,78); 4,6614 (1,85); 4,6422 (2,48); 4,534 (2,57); 4,5148 (1,92); 4,4734 (0,56); 4,4508 (0,59); 4,0646 (0,52); 4,0527 (0,52); 3,9375 (1,16); 3,91 (1,47); 3,9088 (1,74); 3,8903 (1,81); 3,633 (0,33); 3,6312 (0,34); 3,622 (0,93); 3,6155 (1,02); 3,6127 (1,16); 3,6068 (1,68); 3,6003 (1,56); 3,593 (1,26); 3,5821 (0,5); 3,575 (0,41); 3,5279 (2,27); 3,5209 (2,9); 3,5178 (1,41); 3,5142 (1,25); 3,5114 (1,13); 3,3636 (0,49); 3,3509 (0,52); 3,3445 (1); 3,3381 (0,53); 3,3254 (0,53); 3,306 (0,46); 3,3023 (0,6); 3,2958 (16); 3,283 (1,39); 3,2669 (1,45); 3,2594 (0,49); 3,2527 (1,3); 3,2383 (1,21); 3,224 (1,19); 2,8775 (0,38); 2,873 (0,42); 2,8557 (0,73); 2,852 (0,75); 2,8351 (0,45); 2,8306 (0,41); 2,201 (69,88); 2,1761 (1,1); 2,1451 (0,6); 2,1232 (0,61); 1,9733 (2,23); 1,9665 (1,21); 1,9583 (0,58); 1,9504 (8,08); 1,9463 (14,95); 1,9422 (21,76); 1,9381 (14,82); 1,934 (7,55); 1,8641 (0,53); 1,8576 (0,54); 1,8431 (0,5); 1,8364 (0,52); 1,6993 (0,54); 1,6927 (0,57); 1,6786 (0,53); 1,672 (0,51); 1,435 (0,96); 1,2157 (0,58); 1,2039 (1,15); 1,192 (0,58); 1,1138 (0,43); -0,0002 (3,37)

Ejemplo I-12; disolvente DMSO-d₆

8,0249 (9,55); 8,018 (0,5); 7,3706 (1,21); 7,3647 (1,69); 7,348 (2,04); 7,3268 (1,05); 7,3187 (1,26); 7,3109 (2,51); 7,3054 (3,71); 7,3007 (3,98); 7,2948 (1,66); 7,2903 (3,15); 7,2842 (4,3); 7,2772 (1,28); 7,2741 (1,16); 7,2685 (1,2); 7,2553 (0,42); 7,1752 (3,67); 7,1646 (1,82); 7,042 (1,78); 7,0286 (4,12); 6,9069 (3,51); 6,8928 (2); 6,0983 (1,32); 6,0778 (1,61); 6,0706 (1,59); 6,0501 (1,38); 5,4543 (0,81); 5,4117 (2,73); 5,37 (2,71); 5,3271 (0,8); 4,3626 (0,8); 4,3301 (0,86); 4,0165 (1,37); 3,9887 (2,07); 3,9734 (2,27); 3,9457 (2,23); 3,9192 (1,95); 3,8865 (3,67); 3,8314 (3,75); 3,7985 (1,95); 3,5567 (0,35); 3,5284 (0,34); 3,5202 (0,37); 3,5117 (0,33); 3,4896 (0,71); 3,4738 (0,77); 3,4573 (1,27); 3,4434 (1,57); 3,4376 (1,71); 3,3605 (1918,14); 3,3154 (7,54); 3,2944 (5,31); 3,2716 (3,59); 3,2513 (2,77); 3,2419 (1,37); 3,236 (1,44); 3,1808 (0,62); 3,153 (0,39); 3,1441 (0,39); 3,1275 (0,39); 3,1088 (0,34); 3,0997 (0,34); 3,0366 (0,38); 2,8643 (0,67); 2,8337 (1,11); 2,8064 (0,66); 2,6818 (0,5); 2,6773 (0,95); 2,6728 (1,31); 2,6682 (0,99); 2,6636 (0,52); 2,5428 (0,86); 2,5258 (3,63); 2,5127 (71,69); 2,5082 (143,99); 2,5036 (190,58); 2,499 (138,34); 2,4945 (68,05); 2,4728 (8,16); 2,4544 (2,6); 2,3396 (0,51); 2,3349 (0,97); 2,3304 (1,33); 2,3257 (0,98); 2,3213 (0,52); 2,1309 (0,76); 2,0983 (1,52); 2,0724 (2,06); 2,0645 (0,89); 1,9887 (1,18); 1,8357 (0,37); 1,814 (0,68); 1,8056 (0,73); 1,7838 (0,68); 1,7757 (0,65); 1,7534 (0,32); 1,6126 (0,35); 1,6031 (0,37); 1,5818 (0,68); 1,5728 (0,74); 1,5511 (0,72); 1,5426 (0,67); 1,5216 (0,33); 1,4083 (0,58); 1,4018 (1,38); 1,3975 (3,65); 1,2468 (0,49); 1,2348 (1,13); 1,2098 (7,77); 1,1915 (16); 1,1815 (0,75); 1,173 (7,39); 1,1632 (0,52); 1,1571 (0,51); -0,0002 (2,47)

Ejemplo I-13; disolvente DMSO-d₆

9,6057 (0,54); 8,2467 (0,32); 8,0242 (16); 7,9807 (4,9); 7,9789 (5,09); 7,9613 (5,33); 7,9594 (5,41); 7,6688 (1,95); 7,651 (4,61); 7,6335 (3,5); 7,6311 (3,38); 7,5754 (6,21); 7,5559 (3,99); 7,4997 (3,02); 7,4806 (4,85); 7,462 (2,37); 7,4596 (2,24); 7,4309 (0,6); 7,3103 (3,18); 7,2985 (1,58); 7,2187 (0,36); 7,1926 (0,81); 7,1769 (6,82); 7,1667 (4,6); 7,1588 (1,71); 7,0569 (1,42); 7,0438 (3,68); 7,0306 (7,77); 6,9685 (1,07); 6,9211 (1,09); 6,9073 (8,56); 6,895 (4,7); 6,8611 (0,87); 6,3432 (2,94); 6,3268 (3,57); 6,3227 (2,96); 6,3155 (3,57); 6,3069 (2,32); 6,2992 (3,1); 5,7558 (9,53); 5,4535 (1,72); 5,4109 (6,13); 5,3724 (6,29); 5,3547 (1,01); 5,3299 (1,91); 5,3073 (2,85); 5,0692 (0,44); 4,3568 (1,99); 4,3242 (2,46); 4,2663 (0,93); 4,2552 (1,08); 4,2435 (0,97); 4,2242 (0,45); 4,2144 (0,37); 4,1905 (0,9); 4,1795 (1,43); 4,1621 (8,14); 4,1571 (8,22); 4,1436 (8,48); 4,1391 (7,89); 4,1101 (1,18); 4,0779 (2,79); 4,0499 (3,03); 4,0339 (3,39); 4,006 (3); 3,9757 (1,91); 3,9412 (2,17); 3,9051 (0,41); 3,7197 (0,55); 3,71 (0,93); 3,7025 (1,42); 3,6921 (1,76); 3,6756 (2,52); 3,6662 (2); 3,6626 (1,99); 3,6539 (1,21); 3,3958 (1,33); 3,3856 (1,23); 3,3755 (1,92); 3,3669 (3,52); 3,3372 (183,1); 3,2889 (2,29); 3,2593 (5,73); 3,2434 (4,25); 3,2277 (2,14); 3,2156 (3,76); 3,1994 (3,23); 3,0397 (0,96); 2,8529 (1,59); 2,8294 (2,58); 2,7993 (1,59); 2,5085 (31,73); 2,5042 (40,36); 2,5006 (31,19); 2,1191 (1,74); 2,0847 (3,76); 2,0484 (2,3); 1,9901 (0,75); 1,9116 (0,53); 1,8388 (0,7); 1,8288 (0,81); 1,8077 (1,59); 1,8 (1,7); 1,7771 (1,66); 1,7691 (1,56); 1,7472 (0,89); 1,6014 (0,74); 1,5924 (0,93); 1,5708 (1,64); 1,5626 (1,79); 1,5404 (1,69); 1,532 (1,7); 1,5103 (0,79); 1,5016 (0,72); 1,4187 (0,45); 1,396 (0,45); 1,3124 (0,58); 1,3056 (0,97); 1,2937 (1,9); 1,2858 (1,89); 1,2822 (1,76); 1,2741 (2,96); 1,2624 (2,15); 1,2554 (2,32); 1,2434 (1,7); 1,235 (2,16); 1,1935 (0,39); 1,1757 (0,59); 1,1579 (0,48); 1,145 (0,41); 0,6187 (1,63); 0,6077 (6,47); 0,6032 (7,52); 0,5875 (6,99); 0,5833 (7,15); 0,5745 (2,7); 0,555 (0,38); 0,4071 (2,63); 0,3943 (8,38); 0,385 (8,14); 0,3822 (8,4); 0,371 (2,61); -0,0002 (6,9)

(continuación)

Ejemplo I-14; disolvente DMSO-d₆

8,0236 (0,7); 8,0022 (1,6); 7,3308 (0,39); 7,31 (4,8); 7,3047 (5,83); 7,294 (5,45); 7,2907 (5,94); 7,2867 (3,62); 7,2762 (2,96); 7,272 (1,65); 7,2604 (0,35); 7,1711 (6,22); 7,1574 (3,08); 7,098 (0,36); 7,0613 (4,54); 7,0385 (5,81); 7,0214 (7,05); 6,9759 (2,57); 6,9556 (4,33); 6,9388 (2,08); 6,8984 (6); 6,8855 (3,41); 6,0801 (0,82); 6,0676 (1,68); 6,0539 (1,23); 6,041 (1,97); 6,0369 (1,1); 6,0285 (1,1); 6,0243 (2,09); 6,0112 (1,46); 5,9978 (1,99); 5,9853 (0,98); 5,9175 (2,25); 5,8995 (2,61); 5,8897 (2,54); 5,8715 (2,27); 5,7458 (1,02); 5,4481 (1,46); 5,4408 (1,86); 5,4364 (3,92); 5,4321 (3,92); 5,4278 (1,69); 5,406 (4,76); 5,3977 (2,07); 5,3931 (3,63); 5,3888 (3,51); 5,3846 (1,53); 5,3636 (4,56); 5,3206 (1,24); 5,249 (1,58); 5,2453 (3,51); 5,2413 (3,35); 5,2224 (1,44); 5,2188 (3,21); 5,2148 (3,09); 4,6659 (0,44); 4,6531 (0,55); 4,6319 (5,25); 4,6273 (5,61); 4,6235 (4,66); 4,6195 (5,22); 4,6149 (4,69); 4,5934 (0,44); 4,5807 (0,37); 4,3587 (1,45); 4,3249 (1,48); 4,0571 (1,18); 4,0393 (3,19); 4,0215 (3,25); 4,0036 (1,32); 3,9797 (1,39); 3,943 (1,53); 3,8883 (2,58); 3,8602 (2,89); 3,8454 (3,27); 3,8174 (2,78); 3,6096 (0,34); 3,5899 (0,32); 3,581 (0,32); 3,5439 (0,41); 3,4592 (0,77); 3,4119 (2,02); 3,4044 (2,54); 3,384 (3,45); 3,3751 (4,96); 3,3656 (4,99); 3,3168 (1799,9); 3,2952 (11,71); 3,2702 (5,7); 3,2455 (3,61); 3,2275 (3,65); 2,8652 (1); 2,8349 (1,7); 2,8071 (0,97); 2,6745 (0,73); 2,6699 (0,91); 2,6653 (0,7); 2,54 (1,38); 2,5097 (53,59); 2,5054 (99,23); 2,5009 (128,95); 2,4965 (89,43); 2,4921 (43,1); 2,4526 (0,36); 2,3323 (0,63); 2,3277 (0,83); 2,3232 (0,59); 2,1295 (1,28); 2,0945 (2,65); 2,069 (2,03); 2,0582 (1,46); 1,9868 (13,72); 1,9081 (0,4); 1,8418 (0,51); 1,8321 (0,56); 1,8033 (1,16); 1,7809 (1,08); 1,7503 (0,44); 1,6001 (0,58); 1,5701 (1,17); 1,5485 (1,11); 1,5401 (1,07); 1,5208 (0,44); 1,2365 (0,93); 1,1929 (3,85); 1,1751 (7,58); 1,1573 (3,78); -0,0002 (1,21)

Ejemplo I-15; disolvente DMSO-d₆

19,3402 (0,52); 18,635 (0,51); 16,0748 (0,5); 15,6162 (0,51); 10,962 (0,5); 8,7762 (1,87); 8,0216 (12,7); 7,338 (1,94); 7,3172 (3,86); 7,3056 (2,78); 7,2972 (2,3); 7,1726 (5,32); 7,158 (2,83); 7,1274 (0,51); 7,0389 (2,79); 7,0219 (6,63); 6,9886 (2,92); 6,9713 (5,97); 6,9679 (5,9); 6,9426 (2,25); 6,9374 (1,8); 6,9239 (2,13); 6,9204 (2,16); 6,916 (1,65); 6,8985 (5,7); 6,886 (3,09); 5,7459 (3,25); 5,7257 (1,7); 5,7056 (2,21); 5,6986 (2,02); 5,6795 (1,74); 5,4503 (1,08); 5,4065 (3,97); 5,3662 (4,29); 5,3405 (0,56); 5,3239 (1,22); 4,9643 (0,56); 4,8644 (0,94); 4,7451 (2,83); 4,7392 (6,89); 4,7334 (6,77); 4,3597 (1,41); 4,3248 (1,57); 4,2932 (0,57); 4,254 (0,53); 4,0647 (0,54); 4,0492 (0,56); 4,0238 (0,77); 4,0151 (0,8); 3,9841 (1,58); 3,9491 (1,86); 3,9194 (0,74); 3,9007 (1,97); 3,873 (2,14); 3,8577 (2,62); 3,8301 (2,25); 3,8081 (0,75); 3,7756 (0,67); 3,7622 (0,75); 3,7313 (0,88); 3,681 (0,88); 3,6589 (0,97); 3,6381 (1,03); 3,6044 (1,02); 3,6014 (1,13); 3,5919 (1,14); 3,5702 (1,18); 3,5265 (1,44); 3,5016 (1,8); 3,488 (1,94); 3,4506 (2,67); 3,4442 (2,95); 3,3911 (8,54); 3,3836 (9); 3,3714 (11,9); 3,312 (9031,04); 3,2888 (42,26); 3,2562 (4,61); 3,2375 (2,49); 3,2002 (0,97); 2,8742 (1,14); 2,8423 (1,67); 2,8136 (1,06); 2,7557 (0,71); 2,7114 (0,6); 2,689 (0,92); 2,6739 (5,79); 2,6696 (7,64); 2,6649 (5,69); 2,66 (2,96); 2,6526 (1,24); 2,6439 (1,02); 2,6164 (2,23); 2,5395 (10,71); 2,5226 (33,05); 2,5094 (449,88); 2,505 (830,26); 2,5005 (1078,36); 2,4961 (734,7); 2,4916 (343,72); 2,4181 (0,66); 2,3318 (5,5); 2,3272 (7,16); 2,3226 (5,11); 2,318 (2,55); 2,1526 (0,69); 2,1332 (1,28); 2,1035 (2,53); 2,0689 (2,9); 1,8059 (8,69); 1,8001 (16); 1,7943 (7,63); 1,7485 (0,63); 1,6193 (0,53); 1,583 (1,21); 1,5655 (0,81); 1,5568 (1,11); 1,3515 (0,62); 1,2977 (0,67); 1,2593 (1,19); 1,2361 (3,44); 1,1523 (0,5); 1,1082 (0,83); 1,0908 (1,05); 0,8911 (0,5); 0,8613 (1,13); 0,0079 (2,63); -0,0002 (60,11); -0,0085 (2,24); -2,4058 (0,5)

Ejemplo I-16; disolvente DMSO-d₆

8,0088 (10,55); 7,3947 (1,35); 7,3898 (1,87); 7,3842 (1,49); 7,3778 (2,38); 7,3724 (3,88); 7,3657 (3,51); 7,3594 (1,85); 7,3461 (2,79); 7,3421 (1,98); 7,3275 (3,4); 7,3219 (2,58); 7,3096 (2,42); 7,3051 (2,79); 7,2924 (0,86); 7,2872 (0,72); 7,1726 (3,67); 7,1632 (1,95); 7,0442 (0,73); 7,0394 (1,84); 7,0272 (4,12); 6,9623 (0,49); 6,9066 (3,51); 6,8914 (2,05); 5,9844 (1,31); 5,9645 (1,63); 5,9566 (1,58); 5,9367 (1,39); 5,6319 (0,74); 5,4476 (0,7); 5,405 (2,7); 5,3699 (2,69); 5,3272 (0,73); 5,2701 (0,39); 4,5849 (1,61); 4,5554 (3,94); 4,5218 (4,01); 4,4922 (1,69); 4,3564 (0,76); 4,3237 (0,85); 4,1907 (0,6); 4,0563 (0,83); 4,0385 (2,51); 4,0207 (2,6); 4,0029 (0,91); 3,9773 (0,73); 3,9441 (0,8); 3,9205 (1,41); 3,8926 (1,52); 3,8773 (1,73); 3,8495 (1,41); 3,5021 (0,56); 3,4856 (1,17); 3,4788 (1,82); 3,4626 (4,53); 3,4471 (4,64); 3,4403 (1,69); 3,4311 (2,29); 3,424 (2,09); 3,4047 (3,38); 3,3648 (663,23); 3,2947 (3,3); 3,2745 (2,64); 3,2675 (1,8); 3,2514 (2,31); 3,2316 (2,44); 3,1937 (0,37); 3,1863 (0,35); 2,8676 (0,6); 2,8366 (1,04); 2,8103 (0,62); 2,6779 (0,33); 2,6733 (0,45); 2,6687 (0,35); 2,5265 (1,15); 2,5133 (25,22); 2,5088 (51,37); 2,5042 (68,85); 2,4996 (50,01); 2,495 (24,56); 2,3354 (0,37); 2,3309 (0,49); 2,3263 (0,36); 2,1286 (0,71); 2,0973 (1,47); 2,0725 (0,98); 2,0611 (0,9); 2,0228 (1,11); 2,0072 (0,51); 1,9889 (11,5); 1,9102 (1,26); 1,8302 (0,37); 1,8086 (0,67); 1,8007 (0,71); 1,7787 (0,69); 1,7706 (0,64); 1,7491 (0,34); 1,6148 (0,38); 1,6044 (0,43); 1,5847 (0,75); 1,5742 (0,87); 1,5686 (0,94); 1,5648 (0,89); 1,5508 (2,22); 1,5482 (2,2); 1,5434 (1,71); 1,5344 (2,8); 1,5304 (2,52); 1,5181 (1,67); 1,513 (3,06); 1,4965 (1,43); 1,4786 (0,59); 1,462 (0,56); 1,4549 (0,41); 1,4407 (0,4); 1,3831 (0,68); 1,3645 (2,01); 1,3454 (3,11); 1,3266 (3,26); 1,3086 (2,13); 1,2903 (0,88); 1,2813 (0,59); 1,235 (2,47); 1,2102 (0,51); 1,2011 (0,58); 1,1929 (3,68); 1,1751 (6,89); 1,1692 (0,96); 1,1573 (3,46); 1,1119 (0,33); 0,8923 (7,76); 0,8739 (16); 0,8554 (7,42); 0,8433 (1,11); 0,8357 (1); -0,0002 (4,51)

Ejemplo I-17; disolvente DMSO-d₆

10,2605 (6,56); 9,8996 (1,37); 8,6648 (1,24); 8,048 (14,68); 7,7701 (2,71); 7,7681 (2,95); 7,7574 (3,7); 7,7553 (3,67); 7,6819 (1,07); 7,6733 (1,16); 7,6685 (1,93); 7,6601 (1,93); 7,6554 (1,23); 7,647 (1,1); 7,6113 (1,52); 7,6095 (1,53); 7,5978 (1,16); 7,5957 (1,23); 7,5931 (1,73); 7,5911 (1,61); 7,5794 (1,09); 7,5774 (1,07); 7,3707 (0,39); 7,282 (0,85); 7,2731 (1,85); 7,1934 (0,5); 7,1845 (4,41); 7,1399 (0,46); 7,1277 (2,02); 7,096 (2,12); 7,0495 (1,09); 7,0373 (5,43); 6,9593 (0,54); 6,947 (2,39); 6,9132 (4,67); 6,5802 (1,51); 6,5631 (1,94); 6,5438 (1,51); 5,7615 (16); 5,4563 (1,4); 5,4278 (3,17); 5,3792 (3,33); 5,3508 (1,46); 5,0918 (0,47); 4,3659 (1,01); 4,3437 (1,03); 4,0459 (1,09); 4,0341 (3,28); 4,0222 (3,3); 4,0104 (1,11); 3,979 (1,53); 3,959 (1,77); 3,9561 (1,57); 3,9502 (1,29); 3,9471 (1,24); 3,9273 (1,05); 3,5858 (1,32); 3,568 (1,64); 3,5574 (1,16); 3,5395 (1,13); 3,4304 (0,6); 3,4237 (0,94); 3,417 (0,75); 3,4108 (1,14); 3,4046 (1,86); 3,3984 (1,29); 3,392 (1,08); 3,3854 (1,5); 3,3488 (364,36); 3,3255 (4,74); 3,2936 (0,88); 3,2736 (1,38); 3,2551 (0,76); 3,0367 (0,34); 2,8638 (0,74); 2,8483 (1,28); 2,8264 (0,74); 2,6179 (0,66); 2,6149 (0,95); 2,6119 (0,65); 2,5426 (0,66); 2,5242 (1,66); 2,5211 (2,12); 2,518 (2,39); 2,5092 (54,14); 2,5062 (120,28); 2,5031 (167,97); 2,5001 (118,69); 2,497 (50,51); 2,3903 (0,58); 2,3873 (0,88); 2,3842 (0,6); 2,1466 (0,86); 2,1274 (1,02); 2,1072 (0,92); 2,0877 (0,93); 2,0768 (1,48); 1,99 (14,99); 1,9096 (0,4); 1,8457 (0,37); 1,8257 (0,8); 1,8052 (0,76); 1,6076 (0,34); 1,5888 (0,75); 1,5688 (0,77); 1,234 (0,57); 1,1862 (4,33); 1,1744 (9,3); 1,1626 (4,08); 1,0551 (0,32); 0,0053 (1,57); -0,0002 (50,67); -0,0057 (1,48)

(continuación)

Ejemplo I-18; disolvente DMSO-d₆

8,012 (15,01); 7,3025 (4,08); 7,2994 (2,15); 7,2909 (4,11); 7,2897 (4,25); 7,2889 (4,36); 7,2869 (2,41); 7,2792 (2,16); 7,2763 (1,24); 7,2679 (1,71); 7,1793 (4,09); 7,1258 (1,87); 7,0908 (1,96); 7,0511 (2,91); 7,0499 (3,08); 7,0452 (0,57); 7,0353 (7,48); 6,9669 (1,77); 6,9656 (1,74); 6,9545 (3,16); 6,9532 (3,28); 6,945 (2,37); 6,9422 (1,81); 6,9408 (1,62); 6,9111 (4,11); 5,9209 (1,7); 5,9091 (1,96); 5,9025 (1,84); 5,8905 (1,71); 5,7615 (16); 5,4504 (1,42); 5,422 (3,14); 5,3707 (3,11); 5,3424 (1,42); 5,0906 (3,19); 5,0894 (3,21); 4,9454 (3,14); 4,5462 (0,76); 4,5248 (3,65); 4,5148 (3,71); 4,4932 (0,75); 4,3533 (0,93); 4,3316 (0,95); 4,0341 (0,38); 4,0223 (0,37); 3,9698 (0,85); 3,9473 (0,92); 3,8827 (1,89); 3,8642 (2,31); 3,8544 (2,45); 3,8359 (1,99); 3,5679 (1,49); 3,3996 (0,42); 3,3932 (0,79); 3,3869 (0,55); 3,3804 (0,9); 3,3737 (1,81); 3,3692 (1,06); 3,3674 (1,15); 3,3488 (538,95); 3,3251 (3,75); 3,287 (2,31); 3,2751 (2,72); 3,2586 (3,24); 3,2467 (2,29); 3,238 (0,74); 3,2337 (0,58); 2,8506 (0,55); 2,8466 (0,66); 2,826 (1,16); 2,8083 (0,68); 2,618 (0,39); 2,6149 (0,53); 2,6119 (0,39); 2,5242 (0,7); 2,5211 (0,9); 2,518 (0,85); 2,5092 (28); 2,5062 (63,2); 2,5031 (87,71); 2,5001 (61,35); 2,497 (26,88); 2,3904 (0,38); 2,3873 (0,52); 2,3842 (0,36); 2,1173 (0,79); 2,0956 (0,92); 2,0767 (1,37); 2,0573 (0,87); 1,99 (1,75); 1,8163 (0,4); 1,8021 (0,77); 1,7964 (0,99); 1,7845 (15,03); 1,762 (0,35); 1,563 (0,72); 1,5563 (0,76); 1,5427 (0,73); 1,5361 (0,69); 1,2335 (0,41); 1,1862 (0,49); 1,1744 (0,98); 1,1625 (0,49); 0,0052 (0,56); -0,0002 (19,67); -0,0058 (0,48)

Ejemplo I-19; disolvente DMSO-d₆

7,9976 (2,12); 7,9829 (16); 7,3208 (2,15); 7,3167 (3,02); 7,3041 (7,32); 7,2999 (8,68); 7,2813 (7,15); 7,2609 (0,49); 7,2412 (0,34); 7,2375 (0,35); 7,1713 (7,18); 7,1576 (3,49); 7,0691 (4,58); 7,0489 (3,89); 7,038 (3,87); 7,0214 (7,92); 6,9888 (0,49); 6,9721 (3,03); 6,9553 (4,72); 6,9362 (2,77); 6,9152 (0,92); 6,8984 (7,15); 6,8856 (3,94); 5,9563 (0,33); 5,9291 (0,33); 5,8518 (2,45); 5,833 (2,84); 5,824 (2,78); 5,8049 (2,47); 5,7461 (10,38); 5,4488 (1,5); 5,4059 (5,41); 5,3629 (5,28); 5,3201 (1,47); 4,8695 (2,28); 4,3592 (1,77); 4,325 (1,83); 4,1728 (0,6); 4,156 (5,47); 4,1449 (8,21); 4,1328 (5,55); 4,1068 (0,33); 4,0571 (0,4); 4,0392 (0,95); 4,0212 (0,98); 4,0037 (0,56); 3,9788 (1,72); 3,9471 (1,77); 3,9125 (0,51); 3,8847 (0,51); 3,869 (0,61); 3,8499 (2,63); 3,8422 (0,77); 3,8218 (3,05); 3,8071 (3,52); 3,779 (2,93); 3,7293 (0,32); 3,6912 (0,34); 3,6615 (0,56); 3,6334 (5,73); 3,6212 (6,37); 3,6112 (4,36); 3,5913 (0,63); 3,5808 (0,53); 3,5098 (0,57); 3,4853 (0,69); 3,4427 (1,07); 3,4066 (2,9); 3,3781 (4,95); 3,3687 (5,02); 3,3123 (2048,24); 3,2908 (15,02); 3,2726 (6,61); 3,233 (53,23); 3,1991 (0,47); 3,1883 (0,43); 2,8704 (1,23); 2,8373 (2,06); 2,8084 (1,11); 2,6742 (1); 2,6696 (1,27); 2,665 (0,94); 2,5394 (1,88); 2,5093 (73,81); 2,505 (136,17); 2,5006 (176,7); 2,4962 (123,71); 2,4919 (60,26); 2,3319 (0,88); 2,3273 (1,19); 2,3226 (0,94); 2,1909 (4,67); 2,1267 (1,5); 2,0943 (3,12); 2,0691 (2,56); 2,0592 (1,75); 1,9868 (3,35); 1,908 (0,6); 1,8417 (0,6); 1,8319 (0,66); 1,8093 (1,34); 1,8028 (1,41); 1,78 (1,28); 1,7503 (0,56); 1,6118 (0,66); 1,605 (0,69); 1,5798 (1,35); 1,5731 (1,39); 1,5494 (1,28); 1,5429 (1,23); 1,5213 (0,52); 1,5111 (0,54); 1,2366 (0,82); 1,1927 (0,99); 1,1749 (1,87); 1,1571 (1); -0,0002 (3,93)

Ejemplo I-20; disolvente DMSO-d₆

8,0084 (0,89); 7,9873 (10,75); 7,3268 (0,42); 7,313 (1,28); 7,3089 (1,93); 7,3049 (2,44); 7,2901 (6,41); 7,2714 (5,75); 7,2543 (0,4); 7,1715 (4,74); 7,1572 (2,24); 7,1135 (0,39); 7,0914 (0,41); 7,0734 (2,9); 7,0537 (2,65); 7,0382 (2,36); 7,0212 (5,18); 6,9542 (1,78); 6,9355 (3,12); 6,9169 (1,58); 6,898 (4,6); 6,8852 (2,5); 5,8386 (1,55); 5,8204 (1,85); 5,8104 (1,72); 5,792 (1,62); 5,7466 (1,92); 5,4479 (0,96); 5,4061 (3,68); 5,3796 (2,33); 5,3761 (2,08); 5,3639 (4,29); 5,3227 (0,87); 4,5753 (4,18); 4,5595 (3,72); 4,5259 (0,51); 4,3602 (1,11); 4,3273 (1,11); 4,0568 (0,71); 4,0392 (2,12); 4,0213 (2,17); 4,0036 (0,88); 3,98 (1,02); 3,9458 (1,07); 3,8391 (1,71); 3,8104 (1,9); 3,7961 (2,2); 3,7678 (1,82); 3,5678 (0,92); 3,4054 (1,21); 3,3968 (1,19); 3,3868 (1,62); 3,3774 (2,32); 3,3675 (1,99); 3,3076 (966,41); 3,2843 (14,1); 3,2747 (5,11); 3,2497 (2,72); 3,2315 (2,71); 2,8903 (1,83); 2,8675 (0,75); 2,8405 (1,29); 2,8103 (0,68); 2,7313 (1,4); 2,6739 (0,63); 2,6693 (0,8); 2,665 (0,62); 2,5392 (1,1); 2,509 (47,63); 2,5047 (88,76); 2,5003 (115,69); 2,4959 (80,61); 2,4915 (38,79); 2,3314 (0,58); 2,3271 (0,78); 2,3221 (0,57); 2,1247 (0,99); 2,1161 (1,57); 2,0939 (1,98); 2,0692 (1,2); 2,0615 (1,12); 1,9868 (9,1); 1,8411 (0,43); 1,833 (0,48); 1,8037 (0,88); 1,7812 (1,19); 1,7462 (0,85); 1,6883 (16); 1,6711 (13,36); 1,6147 (0,87); 1,5814 (1,04); 1,5507 (0,88); 1,5431 (0,83); 1,5216 (0,43); 1,512 (0,39); 1,3983 (2,96); 1,3523 (0,58); 1,2986 (0,34); 1,2587 (0,51); 1,2359 (1,43); 1,1927 (2,52); 1,175 (5,09); 1,1571 (2,64); 1,1421 (2,46); 1,1205 (0,39); 0,0079 (1,11); -0,0002 (24,37); -0,0085 (1,09)

Ejemplo I-21; disolvente DMSO-d₆

19,9888 (0,96); 8,7773 (2,8); 8,0193 (16); 7,3512 (2,89); 7,3311 (6,43); 7,3106 (4,08); 7,3061 (3,56); 7,1727 (6,69); 7,1581 (3,79); 7,0396 (3,35); 7,0221 (8,31); 7,0073 (4,13); 6,9899 (9,48); 6,9708 (3,6); 6,9522 (2,67); 6,8982 (7,66); 6,8863 (4,58); 5,7254 (2,15); 5,7048 (2,75); 5,6978 (2,67); 5,6775 (2,23); 5,4502 (1,34); 5,4072 (5,03); 5,3667 (5,84); 5,325 (1,55); 4,8067 (14,14); 4,8007 (14,52); 4,7457 (0,98); 4,3573 (1,76); 4,3279 (1,93); 3,9827 (1,72); 3,9459 (1,87); 3,9011 (2,58); 3,8738 (2,92); 3,8579 (3,19); 3,8308 (2,68); 3,543 (3,63); 3,5371 (7,54); 3,5309 (3,71); 3,3966 (6,6); 3,3763 (7,98); 3,3535 (11,12); 3,3033 (8172,92); 3,0367 (1,37); 2,8727 (1,94); 2,8404 (2,75); 2,8131 (2,05); 2,6735 (9,82); 2,6688 (15,1); 2,6643 (9,66); 2,6595 (5,58); 2,5389 (17,62); 2,522 (52,17); 2,5087 (690,63); 2,5043 (1289,14); 2,4998 (1683,73); 2,4954 (1157,27); 2,491 (547,17); 2,3358 (4,09); 2,331 (8,04); 2,3265 (11); 2,322 (7,85); 2,1376 (1,7); 2,1029 (3,11); 2,069 (7,23); 1,9865 (1,42); 1,8197 (1,54); 1,7898 (1,46); 1,5909 (1,65); 1,5608 (1,44); 1,3984 (1,61); 1,3517 (1,09); 1,2979 (1,04); 1,2587 (1,67); 1,236 (5,02); 1,1748 (0,98); 0,8542 (0,88); 0,1462 (0,95); 0,0079 (9,36); -0,0002 (181,58); -0,0085 (5,8); -0,1492 (0,7)

(continuación)

Ejemplo I-22; disolvente DMSO-d₆

9,9022 (0,44); 8,7772 (0,5); 8,6463 (0,42); 8,013 (16); 7,7728 (0,64); 7,7581 (0,33); 7,7407 (0,5); 7,5929 (0,52); 7,3484 (9,21); 7,3313 (4,39); 7,3267 (10,28); 7,3088 (3,3); 7,2042 (0,38); 7,1754 (7,08); 7,1595 (3,59); 7,0421 (3,74); 7,0234 (8,65); 7,0126 (11,26); 7,0076 (4,29); 6,9955 (3,95); 6,9907 (9,69); 6,9573 (0,62); 6,9001 (7,6); 6,8876 (4,1); 5,7464 (13,29); 5,6954 (2,45); 5,6739 (3,26); 5,6688 (2,96); 5,6472 (2,43); 5,4524 (1,52); 5,4104 (5,36); 5,3688 (5,44); 5,3262 (1,43); 4,8008 (14,95); 4,7949 (14,86); 4,7407 (0,94); 4,3647 (1,74); 4,3317 (1,8); 4,0571 (0,8); 4,0392 (2,27); 4,0214 (2,32); 4,0037 (1,21); 3,985 (1,69); 3,9517 (1,8); 3,853 (2,59); 3,826 (2,95); 3,81 (3,38); 3,7831 (2,88); 3,5499 (3,63); 3,544 (7,26); 3,5382 (3,57); 3,4766 (0,33); 3,4424 (0,49); 3,4165 (1,72); 3,407 (1,58); 3,3895 (5,58); 3,3785 (2,68); 3,3685 (4,75); 3,3595 (2,82); 3,3469 (4,7); 3,3252 (7,94); 3,3047 (416,16); 3,281 (7,73); 3,2426 (1,41); 3,0372 (0,33); 2,8752 (1,34); 2,8491 (2,27); 2,817 (1,23); 2,6737 (0,74); 2,6693 (1,21); 2,6648 (0,7); 2,539 (1,68); 2,5087 (48,88); 2,5045 (86,78); 2,5 (110,03); 2,4957 (76,72); 2,3313 (0,55); 2,3268 (0,72); 2,3222 (0,49); 2,1375 (1,59); 2,1049 (3,18); 2,0691 (2,49); 1,9868 (9,24); 1,908 (0,66); 1,8444 (0,72); 1,8229 (1,38); 1,8154 (1,43); 1,792 (1,34); 1,7626 (0,56); 1,6213 (0,6); 1,6144 (0,71); 1,5938 (1,36); 1,5841 (1,46); 1,563 (1,36); 1,5542 (1,28); 1,534 (0,6); 1,2366 (0,62); 1,1927 (2,59); 1,1749 (5,02); 1,1571 (2,49); -0,0002 (5,18)

Ejemplo I-23; disolvente DMSO-d₆

10,0348 (11,5); 9,9019 (0,99); 8,6468 (0,91); 8,0407 (12,2); 7,9296 (4,81); 7,9028 (1,89); 7,8996 (2,76); 7,896 (1,64); 7,884 (2,18); 7,8807 (3,27); 7,8772 (1,89); 7,748 (2,07); 7,7287 (3,1); 7,6642 (3); 7,6453 (4,38); 7,6263 (1,82); 7,3069 (2,13); 7,1736 (4,82); 7,1587 (2,52); 7,0403 (2,41); 7,0227 (5,6); 6,9 (5,04); 6,8868 (2,92); 5,8986 (1,71); 5,8791 (2,02); 5,8715 (1,99); 5,8517 (1,78); 5,4502 (0,99); 5,408 (3,84); 5,3905 (0,39); 5,3673 (3,62); 5,3257 (0,94); 4,3619 (1,13); 4,3302 (1,22); 4,0571 (1,18); 4,0393 (3,62); 4,0215 (3,67); 4,0038 (1,43); 3,9836 (2,98); 3,956 (3,14); 3,9405 (3,28); 3,913 (2,22); 3,4478 (2,55); 3,4282 (2,8); 3,4158 (1,2); 3,4046 (2,91); 3,3965 (1,55); 3,3854 (3,77); 3,3778 (1,74); 3,3681 (1,5); 3,3583 (2,17); 3,3118 (463,38); 3,2415 (1,71); 3,1651 (0,35); 2,8729 (0,84); 2,8451 (1,48); 2,8132 (0,86); 2,6744 (0,56); 2,6698 (0,75); 2,6651 (0,54); 2,5399 (1,48); 2,5229 (3,26); 2,5096 (43,45); 2,5053 (80,56); 2,5008 (105,01); 2,4964 (74,11); 2,4921 (36,83); 2,3322 (0,66); 2,3276 (0,82); 2,3231 (0,6); 2,1344 (1,13); 2,1019 (2,17); 2,0695 (2,7); 1,987 (16); 1,8408 (0,54); 1,8113 (1); 1,7883 (0,92); 1,7607 (0,41); 1,7493 (0,34); 1,6199 (0,42); 1,6115 (0,54); 1,5916 (0,94); 1,582 (1,03); 1,5595 (0,93); 1,5512 (0,88); 1,5303 (0,4); 1,5208 (0,37); 1,1929 (4,42); 1,1751 (8,81); 1,1573 (4,38); -0,0002 (3,62)

Ejemplo I-24; disolvente DMSO-d₆

7,9871 (15,6); 7,3167 (1,71); 7,3126 (2,43); 7,3058 (3,38); 7,2929 (8,88); 7,2741 (7,96); 7,1725 (6,27); 7,1576 (3,14); 7,0391 (3,35); 7,0217 (9,55); 7,0049 (4,02); 6,9437 (2,71); 6,9251 (4,79); 6,8992 (6,78); 6,8856 (3,65); 5,8162 (2,25); 5,7963 (2,72); 5,7877 (2,66); 5,7676 (2,35); 5,4527 (1,31); 5,4103 (4,62); 5,3648 (4,6); 5,3221 (1,31); 4,3603 (1,48); 4,3274 (1,53); 4,0577 (1,28); 4,04 (3,76); 4,0222 (3,87); 4,0044 (1,53); 3,9836 (1,42); 3,9495 (1,52); 3,8159 (2,63); 3,7978 (6,32); 3,7859 (7,44); 3,7735 (4,14); 3,7589 (0,74); 3,7447 (2,63); 3,4189 (0,72); 3,4098 (1,27); 3,3928 (4,03); 3,3813 (2,86); 3,3729 (4,36); 3,3622 (1,64); 3,3505 (4,06); 3,3424 (2,18); 3,33 (5,88); 3,3135 (263,23); 3,2723 (2,56); 3,2422 (1,28); 2,875 (1,04); 2,846 (1,83); 2,8169 (1,04); 2,5099 (12,34); 2,5057 (22,74); 2,5012 (29,39); 2,4969 (20,73); 2,4927 (10,24); 2,1255 (1,36); 2,0925 (2,77); 2,0697 (1,29); 2,0584 (1,57); 1,9873 (16); 1,8358 (0,72); 1,8063 (1,55); 1,7849 (2,84); 1,7543 (2,27); 1,7232 (1,96); 1,6931 (1,74); 1,6095 (4,67); 1,5851 (3,35); 1,5554 (2,26); 1,5252 (0,62); 1,3974 (9,05); 1,1933 (4,55); 1,1755 (8,83); 1,1577 (4,64); 1,1322 (1,11); 1,1016 (2,23); 1,0756 (5,25); 1,0597 (4,86); 1,0278 (2,56); 1,0205 (2,72); 0,9908 (1,63); 0,9689 (0,46); 0,9607 (0,46); -0,0002 (0,72)

Ejemplo I-25; disolvente DMSO-d₆

18,8254 (0,66); 18,584 (0,69); 16,784 (0,68); 14,5953 (0,66); 13,1838 (0,64); 12,04 (0,63); 8,0258 (0,91); 8,007 (10,22); 7,3381 (1,45); 7,3338 (1,18); 7,3145 (5,76); 7,3028 (2,82); 7,2953 (5,13); 7,1697 (4,63); 7,1561 (2,21); 7,1342 (2,74); 7,1143 (2,48); 7,0359 (2,08); 7,0204 (4,96); 7,0039 (2,08); 6,9865 (2,96); 6,9669 (1,89); 6,8968 (4,55); 6,8846 (2,48); 5,8754 (1,85); 5,8574 (1,62); 5,8472 (1,87); 5,8309 (1,76); 5,4464 (1,25); 5,4029 (3,77); 5,3627 (3,42); 5,3494 (0,86); 5,3178 (1,35); 5,0603 (0,66); 4,8497 (0,85); 4,8244 (7,6); 4,8186 (4,48); 4,5358 (0,68); 4,4958 (0,67); 4,4923 (0,77); 4,4719 (0,65); 4,3876 (0,7); 4,3572 (1,55); 4,3262 (1,69); 4,2932 (0,75); 4,2478 (0,68); 4,1998 (0,66); 4,1293 (0,86); 4,1155 (0,69); 4,0578 (0,98); 4,0393 (1,27); 4,0211 (1,5); 3,9724 (1,72); 3,9609 (1,59); 3,9432 (2,01); 3,8852 (2,18); 3,8568 (2,79); 3,8418 (2,82); 3,8355 (1,21); 3,8138 (2,72); 3,8021 (1,23); 3,7875 (1,24); 3,7714 (1,34); 3,7587 (1,21); 3,7525 (1,26); 3,742 (1,25); 3,7382 (1,11); 3,724 (1,34); 3,7016 (1,31); 3,6484 (1,54); 3,6357 (1,73); 3,5352 (2,74); 3,4997 (3,05); 3,491 (3,38); 3,3112 (8889,96); 3,2453 (6,66); 3,2272 (4,55); 3,1928 (1,43); 3,1604 (0,94); 3,1517 (0,71); 3,1382 (0,84); 2,9122 (0,75); 2,8934 (0,67); 2,8612 (1,1); 2,8509 (1,04); 2,8326 (1,86); 2,8017 (1,35); 2,7871 (0,76); 2,7498 (1,06); 2,7227 (1,1); 2,6948 (2,09); 2,6738 (7,06); 2,6694 (8,98); 2,6648 (6,83); 2,643 (1,9); 2,5394 (19,3); 2,5091 (540,65); 2,5048 (961,58); 2,5003 (1221,22); 2,496 (846,06); 2,4916 (407,46); 2,356 (0,67); 2,3316 (5,95); 2,3271 (8,06); 2,3226 (5,63); 2,2293 (1,48); 2,2095 (4,15); 2,2045 (2,56); 2,1911 (3,93); 2,178 (1,22); 2,172 (1,42); 2,1328 (1,02); 2,1278 (1,22); 2,0901 (2,25); 2,069 (6,74); 2,0555 (1,26); 1,9866 (3,01); 1,8043 (1,08); 1,7803 (0,92); 1,5694 (1,02); 1,5662 (0,79); 1,5526 (1,06); 1,3985 (14,05); 1,2973 (0,72); 1,259 (1,04); 1,2367 (2,77); 1,1927 (1,09); 1,1749 (2,08); 1,1572 (1,15); 1,0542 (8,06); 1,0356 (16); 1,0168 (7,48); 0,9469 (0,73); 0,89 (0,75); 0,1461 (0,63); 0,0379 (0,8); 0,008 (6,36); -0,0002 (113,74); -0,0085 (4,98); -0,0292 (0,66); -2,0597 (0,67)

(continuación)

Ejemplo I-27; disolvente DMSO-d₆

8,4981 (3,72); 8,4875 (3,58); 8,0129 (16); 7,4941 (1,02); 7,4744 (3,45); 7,4711 (3,81); 7,4585 (10,06); 7,4554 (9,77); 7,4388 (5,13); 7,4208 (6); 7,3851 (3,4); 7,3799 (2,95); 7,3689 (2,71); 7,3656 (2,94); 7,3604 (1,95); 7,3508 (1,33); 7,3451 (1,27); 7,3055 (2,93); 7,1721 (6,57); 7,1578 (3,56); 7,039 (3,29); 7,0219 (7,47); 6,8975 (6,96); 6,886 (3,78); 6,002 (2,73); 5,9834 (3,3); 5,9746 (3,2); 5,9557 (2,71); 5,7468 (7,45); 5,4471 (1,31); 5,4042 (5,11); 5,366 (5,11); 5,3238 (1,29); 4,3531 (1,67); 4,3222 (1,77); 4,0389 (0,69); 4,021 (0,68); 3,9765 (1,68); 3,9408 (4,14); 3,9128 (3,2); 3,8967 (3,34); 3,8695 (2,77); 3,7691 (0,34); 3,7614 (0,32); 3,6672 (0,39); 3,6627 (0,33); 3,6586 (0,36); 3,6261 (0,34); 3,6154 (0,36); 3,5911 (0,42); 3,5384 (0,54); 3,5283 (0,57); 3,5165 (0,61); 3,5024 (0,64); 3,4819 (0,77); 3,405 (2,62); 3,3969 (2,62); 3,377 (4,86); 3,3672 (4,57); 3,3061 (1839,02); 3,2826 (19,62); 3,257 (5,23); 3,2318 (4,35); 3,213 (3,12); 3,1892 (0,36); 2,8688 (1,52); 2,859 (1,85); 2,8485 (3,18); 2,8406 (4,71); 2,8307 (3,61); 2,822 (2,42); 2,8122 (2,55); 2,6736 (1,25); 2,6693 (1,66); 2,6646 (1,26); 2,6474 (0,36); 2,6296 (0,41); 2,6127 (0,49); 2,5391 (2,86); 2,5087 (94,6); 2,5045 (172,38); 2,5001 (221,82); 2,4957 (155,71); 2,4914 (76,1); 2,4284 (0,34); 2,4204 (0,33); 2,3269 (1,41); 2,3222 (1,02); 2,1264 (1,41); 2,0946 (2,99); 2,0695 (1,74); 2,0607 (1,74); 1,9867 (2,17); 1,8377 (0,63); 1,8099 (1,31); 1,7842 (1,25); 1,7573 (0,61); 1,6026 (0,73); 1,58 (1,31); 1,5735 (1,33); 1,5506 (1,34); 1,5411 (1,24); 1,5203 (0,57); 1,2354 (0,95); 1,1926 (0,65); 1,1749 (1,1); 1,1573 (0,61); 0,8903 (0,39); 0,8804 (0,54); 0,7214 (1,61); 0,7075 (4,67); 0,7033 (6,63); 0,6913 (5,83); 0,6851 (5,31); 0,674 (2,23); 0,6533 (0,45); 0,6338 (0,7); 0,6234 (0,45); 0,5933 (2,69); 0,5829 (7,2); 0,5754 (6,42); 0,5664 (4,87); 0,5552 (1,83); 0,0664 (0,33); 0,0079 (0,82); -0,0002 (13,42)

Ejemplo I-28; disolvente DMSO-d₆

9,9013 (0,53); 8,6464 (0,53); 8,0179 (15,28); 7,3196 (2,72); 7,3066 (3,18); 7,299 (5,35); 7,2797 (2,76); 7,1734 (6,02); 7,1587 (2,95); 7,0402 (3,1); 7,0227 (6,79); 6,9616 (3,89); 6,9443 (8,41); 6,9407 (8,6); 6,919 (3,44); 6,913 (2,72); 6,8993 (8,65); 6,8904 (3,05); 6,8869 (3,66); 5,7459 (1,42); 5,7185 (2,22); 5,6983 (2,65); 5,6917 (2,59); 5,6714 (2,26); 5,4494 (1,23); 5,4075 (4,65); 5,367 (4,47); 5,3239 (1,16); 4,3609 (1,49); 4,3283 (1,5); 4,1321 (0,32); 4,105 (5,25); 4,0938 (5,94); 4,0896 (5); 4,0819 (5,91); 4,057 (1,44); 4,0392 (3,89); 4,0214 (3,85); 4,0036 (1,51); 3,9823 (1,43); 3,9484 (1,53); 3,8922 (2,43); 3,8649 (2,72); 3,8492 (3,13); 3,8221 (2,69); 3,6592 (6,77); 3,6515 (5,61); 3,6476 (6,96); 3,6443 (5,51); 3,6362 (6); 3,5682 (0,37); 3,4945 (0,54); 3,4891 (0,54); 3,4738 (0,81); 3,454 (0,72); 3,421 (1,55); 3,4132 (2,22); 3,3957 (5,44); 3,3848 (4,28); 3,3756 (6,39); 3,3529 (8,44); 3,3143 (1657,1); 3,2997 (69,45); 3,2708 (3,69); 3,2406 (1,59); 3,1928 (0,32); 3,1214 (0,34); 2,872 (0,94); 2,844 (1,7); 2,8143 (1); 2,6743 (0,71); 2,6698 (0,93); 2,6653 (0,73); 2,5657 (1,67); 2,5395 (1,44); 2,5095 (56,57); 2,5052 (103,94); 2,5007 (134,27); 2,4964 (93,13); 2,492 (44,99); 2,4479 (0,38); 2,3322 (0,71); 2,3276 (0,85); 2,3227 (0,68); 2,1347 (1,33); 2,1026 (2,58); 2,069 (2,13); 1,9868 (16); 1,9081 (0,57); 1,8414 (0,58); 1,8114 (1,2); 1,7888 (1,09); 1,7601 (0,49); 1,6225 (0,56); 1,6109 (0,66); 1,5902 (1,12); 1,5809 (1,22); 1,5612 (1,08); 1,552 (1,02); 1,53 (0,49); 1,5202 (0,42); 1,3983 (0,86); 1,2375 (0,41); 1,1928 (4,44); 1,175 (8,82); 1,1572 (4,31); -0,0002 (1,96)

Ejemplo I-29; disolvente DMSO-d₆

7,9726 (11,82); 7,4193 (1,12); 7,3983 (2,39); 7,3812 (2,34); 7,3608 (1,18); 7,3089 (2,02); 7,1757 (4,66); 7,1592 (2,23); 7,0424 (2,27); 7,0231 (5,17); 6,9821 (3,52); 6,961 (3,13); 6,8999 (4,73); 6,8875 (3,85); 6,8642 (2,22); 6,8429 (1,67); 6,0641 (1,51); 6,0423 (1,98); 6,0345 (1,89); 6,0117 (1,64); 5,4562 (0,97); 5,413 (3,42); 5,3697 (3,39); 5,3271 (1); 4,8073 (0,37); 4,7737 (5,62); 4,768 (5,6); 4,3713 (1,13); 4,3692 (1,17); 4,3406 (1,14); 3,9911 (1,17); 3,9584 (1,19); 3,7947 (1,21); 3,7659 (1,47); 3,7544 (1,85); 3,7222 (1,59); 3,6983 (0,36); 3,6678 (0,43); 3,6525 (0,39); 3,5964 (0,45); 3,5693 (0,5); 3,5395 (2,27); 3,5178 (2,32); 3,4968 (1,94); 3,4754 (2,07); 3,4274 (2,13); 3,398 (3,64); 3,3882 (3,45); 3,3797 (3,8); 3,3127 (2744,28); 3,2894 (25,2); 3,257 (2,1); 2,8782 (0,78); 2,8521 (1,41); 2,8219 (0,8); 2,6739 (1,19); 2,6696 (1,62); 2,665 (1,2); 2,6259 (0,33); 2,6072 (0,34); 2,5855 (0,5); 2,5395 (2,35); 2,5093 (97,19); 2,505 (179,71); 2,5006 (232,83); 2,4962 (162,42); 2,4919 (78,86); 2,332 (1,16); 2,3271 (1,52); 2,3222 (1,05); 2,1515 (0,98); 2,1201 (1,96); 2,0786 (1,21); 2,0689 (6,74); 1,8494 (0,51); 1,8217 (0,93); 1,7992 (0,89); 1,759 (8,2); 1,7533 (16); 1,7477 (7,73); 1,6309 (0,41); 1,6235 (0,49); 1,5999 (0,95); 1,592 (0,98); 1,5718 (0,86); 1,5395 (0,39); 1,3983 (0,42); 1,2369 (0,61); -0,0002 (14,45)

Ejemplo I-30; disolvente DMSO-d₆

7,9681 (16); 7,433 (1,5); 7,416 (1,98); 7,4119 (3,1); 7,3952 (3,13); 7,391 (1,89); 7,3739 (1,51); 7,3085 (2,56); 7,175 (5,8); 7,1585 (2,74); 7,0418 (2,83); 7,0226 (6,92); 7,0121 (4,36); 6,9908 (3,84); 6,9093 (3,01); 6,9008 (5,87); 6,8865 (5,33); 6,8644 (1,87); 6,074 (1,94); 6,0516 (2,36); 6,0436 (2,19); 6,0213 (1,96); 5,4545 (1,14); 5,411 (4,19); 5,369 (4,16); 5,3271 (1,09); 4,887 (0,53); 4,8816 (0,59); 4,8472 (6,66); 4,8417 (10,99); 4,8361 (6,08); 4,802 (0,48); 4,7962 (0,58); 4,3673 (1,31); 4,3338 (1,42); 3,9904 (1,39); 3,9536 (1,47); 3,8311 (0,43); 3,8095 (1,58); 3,7769 (1,77); 3,7681 (2,13); 3,7375 (1,93); 3,5278 (3,35); 3,5207 (4,59); 3,5148 (8,43); 3,5088 (5); 3,4848 (3,01); 3,4631 (3,39); 3,3942 (7,5); 3,3307 (5101,71); 3,3077 (39,28); 3,2505 (2,33); 3,214 (0,93); 3,1513 (0,33); 2,8803 (0,83); 2,8505 (1,57); 2,8219 (0,84); 2,6753 (1,19); 2,6708 (1,61); 2,6661 (1,17); 2,6613 (0,59); 2,5407 (2,04); 2,5107 (94,07); 2,5063 (176,46); 2,5017 (231,85); 2,4973 (160,85); 2,4929 (77,91); 2,3331 (1,24); 2,3283 (1,57); 2,1548 (1,15); 2,1171 (2,28); 2,0796 (1,44); 2,0684 (11,58); 1,8497 (0,53); 1,8211 (1,07); 1,7995 (1,06); 1,6243 (0,49); 1,5944 (1,06); 1,5722 (1,05); 1,5414 (0,42); 1,2375 (0,37); -0,0002 (12,57)

(continuación)

Ejemplo I-31; disolvente DMSO-d₆

10,2929 (9,8); 8,7763 (4,66); 8,2983 (15,34); 8,0298 (3,08); 8,0268 (3,07); 8,0104 (3,61); 8,0074 (3,55); 7,9472 (2,56); 7,9445 (2,64); 7,9278 (4,4); 7,925 (4,28); 7,8912 (2,38); 7,8878 (2,33); 7,8727 (3,9); 7,8692 (3,55); 7,8536 (1,98); 7,8502 (1,68); 7,7879 (2,19); 7,7685 (3,22); 7,7506 (1,42); 7,4325 (1,6); 7,3636 (0,36); 7,3559 (0,57); 7,3182 (2,51); 7,3032 (1,2); 7,284 (0,51); 7,1849 (5,51); 7,1696 (3,14); 7,1643 (3,27); 7,157 (1,77); 7,1516 (1,2); 7,1117 (0,6); 7,0519 (2,69); 7,0363 (1,62); 7,0284 (6,38); 7,021 (3,52); 6,9056 (6,47); 6,8924 (4); 6,8853 (1,94); 5,7459 (7,44); 5,4676 (1,16); 5,4256 (4,12); 5,3959 (2,55); 5,3844 (4,4); 5,3658 (1,99); 5,3538 (2,02); 5,3425 (1,57); 5,3066 (1,18); 5,1928 (0,67); 4,5401 (0,32); 4,486 (0,36); 4,3976 (1,37); 4,3587 (1,65); 4,3162 (0,88); 4,2906 (0,34); 4,2601 (0,36); 4,2062 (0,33); 4,1853 (0,33); 4,1801 (0,4); 4,149 (0,45); 4,1315 (1,07); 4,114 (0,98); 4,0994 (0,42); 4,0962 (0,51); 4,0567 (0,9); 4,0391 (2,37); 4,0214 (3,01); 4,0035 (1,62); 3,9809 (1,98); 3,9407 (0,89); 3,8995 (0,43); 3,8305 (0,46); 3,8229 (0,47); 3,8148 (0,51); 3,8009 (0,56); 3,7917 (0,49); 3,7729 (0,5); 3,739 (0,58); 3,7245 (0,59); 3,7066 (0,58); 3,6805 (0,67); 3,6669 (0,75); 3,6348 (0,77); 3,5909 (0,8); 3,5762 (0,89); 3,544 (1,01); 3,5038 (1,37); 3,4839 (2,13); 3,456 (3,53); 3,4474 (3,04); 3,4271 (3,51); 3,4141 (3,55); 3,3145 (4026,52); 3,2023 (0,7); 3,1638 (0,36); 3,037 (2,37); 2,9084 (0,93); 2,8737 (1,7); 2,8499 (3,05); 2,8096 (0,56); 2,6992 (0,37); 2,6746 (1,93); 2,6698 (2,51); 2,6651 (1,88); 2,6417 (0,45); 2,6177 (0,56); 2,6052 (0,65); 2,5399 (3,63); 2,5096 (137,51); 2,5053 (254,27); 2,5008 (329,93); 2,4964 (227,27); 2,492 (107,64); 2,332 (1,47); 2,3275 (2,04); 2,3231 (1,54); 2,1956 (1,21); 2,1611 (2,32); 2,1257 (1,67); 2,102 (1,16); 2,0848 (14,59); 2,0692 (1,6); 2,0476 (0,5); 2,0429 (0,41); 2,0149 (0,32); 1,9868 (8,85); 1,8984 (0,58); 1,8707 (1,17); 1,8491 (1,21); 1,8178 (0,85); 1,7906 (0,67); 1,7861 (0,59); 1,7788 (0,61); 1,7388 (0,38); 1,6831 (0,78); 1,651 (1,48); 1,6215 (1,46); 1,589 (0,85); 1,5803 (0,66); 1,5602 (0,51); 1,5561 (0,55); 1,5531 (0,5); 1,5286 (0,47); 1,525 (0,44); 1,3986 (1,68); 1,2402 (1,4); 1,2221 (2,07); 1,2043 (0,95); 1,1928 (2,53); 1,175 (4,9); 1,1572 (2,49); 1,1471 (0,43); 0,9453 (0,33); -0,0002 (13,04); -0,0086 (0,54)

Ejemplo I-32; disolvente DMSO-d₆

8,0564 (0,67); 8,0421 (16); 7,4458 (3,11); 7,442 (3,43); 7,4268 (3,82); 7,4227 (4,75); 7,4155 (1,9); 7,4005 (3,86); 7,3961 (3,09); 7,3811 (2,97); 7,3767 (2,33); 7,3042 (5,74); 7,2881 (4,13); 7,2853 (4,14); 7,2692 (1,72); 7,2665 (1,62); 7,202 (0,34); 7,171 (6,68); 7,1569 (3,32); 7,1431 (4,64); 7,1406 (4,46); 7,1231 (4,07); 7,1206 (3,69); 7,0377 (3,28); 7,0209 (7,38); 6,8985 (6,33); 6,885 (3,66); 5,7504 (2,42); 5,7304 (2,9); 5,7216 (2,69); 5,7019 (2,48); 5,4518 (1,33); 5,4089 (4,58); 5,3638 (4,56); 5,3213 (1,3); 4,3853 (0,42); 4,3618 (1,57); 4,3593 (1,58); 4,3289 (1,54); 4,0569 (0,94); 4,0391 (2,62); 4,0214 (2,58); 4,0034 (1,17); 3,9821 (1,51); 3,9509 (1,7); 3,8783 (2,45); 3,8498 (2,86); 3,8355 (3,33); 3,8219 (0,49); 3,8068 (2,77); 3,7302 (0,35); 3,7053 (0,35); 3,6846 (0,39); 3,633 (0,44); 3,6077 (0,5); 3,58 (0,49); 3,5626 (0,57); 3,4258 (2,02); 3,4165 (2,62); 3,3882 (4,64); 3,3779 (4,5); 3,3103 (1658,59); 3,262 (5,58); 3,2419 (4,22); 3,0574 (14,26); 2,8746 (0,98); 2,8433 (1,78); 2,8131 (0,98); 2,6738 (1,19); 2,6694 (1,65); 2,6647 (1,19); 2,6604 (0,69); 2,5863 (1,14); 2,5775 (1,86); 2,5687 (1,53); 2,5587 (2,41); 2,5497 (3,93); 2,5397 (3,62); 2,5092 (90,95); 2,5048 (169,36); 2,5003 (221,44); 2,4959 (153,89); 2,4915 (73,81); 2,3316 (1,05); 2,3268 (1,46); 2,3226 (1,08); 2,1566 (0,5); 2,1534 (0,47); 2,1288 (1,46); 2,0952 (2,79); 2,069 (4,5); 2,0094 (1,48); 1,9867 (12,07); 1,937 (1,48); 1,9072 (1,58); 1,8514 (0,38); 1,8366 (0,59); 1,8075 (1,63); 1,7742 (1,62); 1,691 (2,87); 1,6777 (2,37); 1,6661 (2,03); 1,6382 (1,11); 1,6104 (2,08); 1,6039 (2,28); 1,583 (2,59); 1,553 (1,62); 1,5441 (1,47); 1,5219 (0,68); 1,5096 (1,04); 1,5009 (1,3); 1,4939 (1); 1,4719 (2,77); 1,4428 (2,64); 1,422 (1,04); 1,4121 (1,32); 1,3984 (4,82); 1,3599 (0,49); 1,3522 (0,4); 1,3237 (0,97); 1,3161 (0,74); 1,2936 (1,53); 1,2855 (1,57); 1,2775 (1,47); 1,2539 (2,13); 1,221 (3,2); 1,1927 (6,06); 1,1749 (7,28); 1,1571 (3,48); 1,1511 (0,66); 1,0561 (0,62); 0,8896 (0,33); 0,008 (1,07); -0,0002 (23,89); -0,0084 (1,03)

Ejemplo I-33; disolvente DMSO-d₆

8,0449 (0,85); 8,0307 (16); 7,4467 (3,19); 7,4426 (3,33); 7,4274 (3,8); 7,4236 (4,09); 7,4145 (1,89); 7,4098 (1,62); 7,3954 (3,73); 7,3906 (2,89); 7,3757 (2,96); 7,3713 (2,2); 7,3109 (3,24); 7,3078 (3,83); 7,2921 (3,92); 7,2892 (3,94); 7,2733 (1,65); 7,2338 (0,34); 7,1715 (10,39); 7,1572 (3,81); 7,1538 (4,36); 7,1511 (3,68); 7,0383 (3,11); 7,0214 (7,15); 6,8995 (6,18); 6,8855 (3,42); 5,7594 (2,31); 5,74 (2,86); 5,7311 (2,73); 5,7112 (2,3); 5,4498 (1,37); 5,4085 (4,59); 5,3638 (4,67); 5,3202 (1,27); 4,7805 (0,32); 4,7391 (0,32); 4,3623 (1,62); 4,3289 (1,63); 4,26 (0,32); 4,2317 (0,37); 4,2084 (0,37); 4,192 (0,35); 4,186 (0,39); 4,1654 (0,39); 4,1349 (0,4); 4,1203 (0,4); 4,0568 (1,39); 4,0392 (3,53); 4,0213 (3,67); 4,0034 (1,64); 3,9822 (1,64); 3,9482 (1,7); 3,8942 (2,81); 3,8653 (3,21); 3,8509 (3,36); 3,8224 (2,98); 3,7494 (0,57); 3,6821 (0,69); 3,6683 (0,77); 3,6417 (0,8); 3,6015 (1,59); 3,5876 (1,16); 3,5664 (1,08); 3,5378 (1,18); 3,5131 (1,33); 3,4823 (1,59); 3,4764 (1,78); 3,3833 (8,42); 3,3191 (4565,63); 3,2922 (16,26); 3,272 (8,14); 3,2484 (4,61); 3,2289 (3,64); 3,1704 (0,37); 3,0574 (3,22); 2,8707 (1,03); 2,8433 (1,69); 2,8113 (1,01); 2,6746 (1,55); 2,6701 (2,23); 2,6655 (1,58); 2,6609 (0,87); 2,54 (3,1); 2,5098 (135,46); 2,5054 (250,35); 2,501 (325,5); 2,4965 (224,28); 2,4921 (106,69); 2,3322 (1,5); 2,3275 (2,16); 2,3234 (1,54); 2,1319 (1,58); 2,0953 (2,73); 2,0687 (6,45); 1,9868 (14,8); 1,9083 (0,38); 1,8733 (0,76); 1,8565 (1,63); 1,8414 (2,92); 1,8356 (1,89); 1,8307 (2,09); 1,823 (1,8); 1,8106 (1,92); 1,7703 (1,41); 1,7605 (1,37); 1,7529 (0,81); 1,7439 (0,83); 1,601 (0,65); 1,5799 (1,23); 1,5733 (1,29); 1,5522 (1,15); 1,5199 (0,57); 1,3984 (5,98); 1,3499 (0,37); 1,2364 (1,21); 1,1928 (4,43); 1,175 (8,37); 1,1572 (4,29); 1,1241 (0,46); 1,107 (0,42); 1,0735 (1,13); 1,0654 (1,2); 1,0527 (2,77); 1,0472 (3,27); 1,0319 (5,75); 1,021 (4,22); 1,0149 (4,83); 1,0087 (4,54); 1,0042 (2,9); 0,998 (2,4); 0,9888 (2,88); 0,9834 (2,07); 0,9757 (2,28); 0,964 (2,97); 0,95 (1,67); 0,9445 (1,47); 0,9312 (0,76); 0,8904 (0,66); 0,8346 (0,33); 0,7914 (0,38); 0,7855 (0,37); 0,768 (0,32); 0,008 (1,2); -0,0002 (26,72); -0,0085 (1,09)

Ejemplo I-34; disolvente DMSO-d₆

8,7767 (1,01); 8,0195 (10,27); 7,3364 (2,01); 7,3283 (0,48); 7,3162 (4,18); 7,306 (2,23); 7,2959 (2,57); 7,1727 (4,18); 7,1582 (2,25); 7,0395 (2,09); 7,0222 (4,95); 6,9869 (3,67); 6,9805 (3,48); 6,9752 (3,68); 6,9439 (1,88); 6,9421 (1,89); 6,9378 (1,57); 6,9234 (1,72); 6,9214 (1,68); 6,9173 (1,56); 6,9152 (1,42); 6,8992 (4,59); 6,8863 (2,54); 5,7461 (6,78); 5,7267 (1,38); 5,7067 (1,64); 5,6996 (1,6); 5,6795 (1,4); 5,4492 (0,78); 5,4067 (3,05); 5,3663 (3,24); 5,3236 (0,83); 4,7544 (4,46); 4,7491 (8,07); 4,7438 (4,45); 4,3597 (0,92); 4,3273 (1); 3,9814 (0,9); 3,9469 (0,99); 3,9041 (1,5); 3,8767 (1,71); 3,861 (1,94); 3,8337 (1,62); 3,4219 (0,62); 3,4121 (0,92); 3,4018 (0,85); 3,3904 (2,75); 3,3835 (1,97); 3,3702 (2,79); 3,3542 (2,09); 3,3471 (3,57); 3,3113 (921,47); 3,2763 (3,03); 3,2402 (1,32); 2,8904 (0,52); 2,8715 (0,76); 2,8421 (1,27); 2,8138 (0,71); 2,7311 (0,35); 2,6741 (0,56); 2,6696 (0,75); 2,665 (0,56); 2,6541 (0,51); 2,5697 (0,39); 2,5396 (0,86); 2,5227 (2,51); 2,5094 (40,17); 2,505 (76,36); 2,5005 (101,04); 2,4961 (70,54); 2,4917 (34,3); 2,3362 (0,35); 2,3319 (0,57); 2,3273 (0,77); 2,3226 (0,56); 2,22 (0,79); 2,2148 (1,38); 2,2094 (0,92); 2,2013 (1,96); 2,196 (3,73); 2,1907 (2,01); 2,1825 (2,06); 2,1773 (3,84); 2,172 (1,98); 2,164 (0,93); 2,1586 (1,52); 2,1533 (0,96); 2,1354 (1,27); 2,0999 (1,92); 2,069 (1,62);

(continuación)

1,9868 (1); 1,8389 (0,44); 1,8096 (0,86); 1,7859 (0,8); 1,7782 (0,76); 1,7567 (0,38); 1,6199 (0,38); 1,6092 (0,46); 1,588 (0,8); 1,5795 (0,88); 1,5576 (0,82); 1,5498 (0,8); 1,5292 (0,39); 1,439 (0,7); 1,4171 (0,63); 1,3982 (9,94); 1,3845 (0,84); 1,3525 (0,44); 1,2989 (0,35); 1,2588 (0,52); 1,2359 (0,97); 1,1928 (0,36); 1,175 (0,61); 1,1572 (0,34); 1,0618 (0,37); 1,0419 (7,86); 1,0232 (16); 1,0045 (7,35); 0,9857 (0,4); -0,0002 (5,44)

Ejemplo I-35; disolvente DMSO-d₆

8,0082 (11,59); 7,3952 (0,36); 7,3372 (1,11); 7,3331 (1,49); 7,3138 (6,53); 7,3043 (2,48); 7,2949 (6,01); 7,2628 (0,73); 7,2251 (0,37); 7,1709 (4,28); 7,157 (2,11); 7,1289 (3,52); 7,1089 (2,94); 7,09 (0,84); 7,0377 (2,14); 7,021 (4,87); 7,0024 (1,97); 6,985 (3,29); 6,9666 (1,54); 6,9549 (0,45); 6,8983 (4,09); 6,8851 (2,38); 5,9134 (0,58); 5,9074 (0,64); 5,8763 (1,66); 5,8583 (2,03); 5,8485 (2,25); 5,8304 (1,74); 5,7452 (3,89); 5,4469 (0,79); 5,4047 (3,02); 5,3634 (2,99); 5,321 (0,78); 4,8129 (6,5); 4,807 (6,58); 4,3596 (0,94); 4,3268 (0,95); 3,9783 (0,88); 3,9439 (0,93); 3,8847 (1,63); 3,8568 (1,89); 3,8418 (2,12); 3,814 (1,78); 3,4127 (0,72); 3,4036 (1,12); 3,3947 (1,14); 3,3846 (1,56); 3,3752 (2,37); 3,3656 (2,18); 3,3185 (1355,83); 3,2952 (14,91); 3,2803 (4,54); 3,2621 (4,23); 3,2372 (2,87); 3,2192 (2,45); 2,8632 (0,68); 2,8339 (1,16); 2,8055 (0,69); 2,6793 (0,39); 2,6747 (0,72); 2,6701 (0,98); 2,6657 (0,73); 2,6608 (0,38); 2,5401 (1,07); 2,5233 (3,57); 2,5099 (54,86); 2,5055 (103,8); 2,501 (136,66); 2,4966 (94,58); 2,4922 (45,14); 2,3369 (0,42); 2,3324 (0,74); 2,3277 (0,99); 2,3232 (0,73); 2,3185 (0,39); 2,1279 (0,99); 2,094 (1,88); 2,0688 (2,48); 2,0602 (1,07); 1,9869 (0,33); 1,8234 (7,69); 1,8177 (16); 1,812 (8,61); 1,7817 (0,84); 1,7746 (0,79); 1,7526 (0,37); 1,6799 (0,38); 1,6512 (0,33); 1,6118 (0,38); 1,6008 (0,41); 1,5806 (0,76); 1,5708 (0,8); 1,5502 (0,75); 1,541 (0,71); 1,5201 (0,34); 1,3524 (0,58); 1,2985 (0,97); 1,259 (1,38); 1,2362 (1,58); 0,0079 (0,45); -0,0002 (10,51); -0,0085 (0,43)

Ejemplo I-36; disolvente DMSO-d₆

8,0517 (0,55); 8,0421 (9,39); 7,487 (1,77); 7,483 (2,13); 7,468 (2,33); 7,4639 (2,89); 7,4565 (1,15); 7,4416 (2,4); 7,437 (1,9); 7,422 (1,97); 7,4176 (1,52); 7,3704 (1,79); 7,3678 (1,9); 7,3517 (2,43); 7,3489 (2,47); 7,3327 (1,03); 7,3302 (0,94); 7,3034 (1,8); 7,2377 (2,9); 7,2349 (2,76); 7,2177 (2,46); 7,215 (2,29); 7,17 (4,06); 7,157 (2,01); 7,0368 (2,04); 7,021 (4,53); 6,8989 (4,2); 6,8851 (2,3); 5,8325 (1,5); 5,8127 (1,73); 5,8042 (1,7); 5,7843 (1,5); 5,4469 (0,77); 5,4051 (3,05); 5,3656 (3); 5,3234 (0,79); 4,3588 (0,94); 4,3279 (1); 4,0806 (1,41); 4,0539 (4,47); 4,0391 (4,17); 4,0269 (4,73); 4,0214 (4,41); 4,0033 (1,92); 4,0002 (1,89); 3,9825 (0,99); 3,9466 (1,04); 3,9162 (1,61); 3,8879 (1,82); 3,873 (1,94); 3,8448 (1,68); 3,4712 (0,35); 3,413 (1,18); 3,4024 (1,14); 3,3936 (1,6); 3,3845 (2,21); 3,3755 (1,94); 3,355 (2,63); 3,3075 (760,65); 3,261 (3,18); 3,2408 (2,56); 3,2176 (1,78); 3,1978 (1,63); 2,8708 (0,64); 2,8411 (1,16); 2,8112 (0,64); 2,6738 (0,6); 2,6691 (0,78); 2,6648 (0,58); 2,5392 (1,14); 2,509 (44,2); 2,5047 (81,04); 2,5003 (104,48); 2,4959 (71,67); 2,4915 (33,77); 2,3317 (0,47); 2,3269 (0,69); 2,3225 (0,49); 2,1308 (0,83); 2,0988 (1,7); 2,0691 (1,76); 1,9867 (16); 1,84 (0,33); 1,8353 (0,35); 1,8234 (0,38); 1,8038 (0,77); 1,7819 (0,73); 1,6165 (0,51); 1,5845 (0,78); 1,5529 (0,73); 1,5438 (0,7); 1,5234 (0,35); 1,3983 (4,85); 1,2592 (0,37); 1,236 (0,78); 1,1927 (4,49); 1,1749 (8,81); 1,1571 (4,35); 0,0079 (1,6); -0,0002 (33,58); -0,0085 (1,31)

Ejemplo I-37; disolvente DMSO-d₆

9,286 (0,77); 8,0342 (0,41); 8,0227 (6,59); 7,4384 (1,2); 7,4218 (1,56); 7,4179 (1,38); 7,4022 (0,48); 7,3983 (0,44); 7,378 (1,63); 7,3675 (2,98); 7,3618 (4,85); 7,359 (4,72); 7,3489 (1,31); 7,3418 (1,25); 7,3362 (1); 7,326 (0,42); 7,3199 (0,42); 7,3059 (1,22); 7,1727 (2,75); 7,1577 (1,34); 7,0393 (1,33); 7,0217 (3,07); 6,8983 (2,75); 6,8858 (1,55); 6,1213 (1); 6,1009 (1,24); 6,0939 (1,18); 6,0731 (1,03); 5,7462 (4,79); 5,4499 (0,57); 5,4078 (2,02); 5,3661 (2,03); 5,3244 (0,54); 4,3621 (0,65); 4,3289 (0,68); 4,057 (0,43); 4,0391 (1,24); 4,0214 (1,28); 4,0035 (0,54); 3,98 (0,7); 3,9542 (1,5); 3,9265 (1,25); 3,9104 (1,33); 3,8829 (1,06); 3,4406 (0,38); 3,4149 (0,94); 3,4044 (0,87); 3,3859 (1,6); 3,3769 (1,44); 3,3562 (2,16); 3,3105 (820,01); 3,2875 (8,8); 3,2661 (2,52); 3,2457 (1,52); 3,2383 (0,81); 3,0528 (0,75); 3,0357 (16); 2,8685 (0,47); 2,8395 (0,8); 2,8139 (0,48); 2,6741 (0,63); 2,6694 (0,85); 2,6651 (0,6); 2,5396 (1,07); 2,5225 (3,59); 2,5092 (46,39); 2,5049 (85,81); 2,5004 (111,31); 2,4961 (77,41); 2,4918 (37,22); 2,3316 (0,51); 2,3272 (0,72); 2,3226 (0,53); 2,1304 (0,57); 2,101 (1,15); 2,069 (1,34); 1,9867 (5,13); 1,8115 (0,51); 1,7875 (0,47); 1,5885 (0,52); 1,5789 (0,52); 1,5569 (0,5); 1,549 (0,47); 1,1927 (1,42); 1,1749 (2,77); 1,1571 (1,36); -0,0002 (3,8)

Ejemplo I-38; disolvente DMSO-d₆

8,045 (16); 7,7484 (0,42); 7,5602 (3,52); 7,5418 (4,61); 7,478 (0,38); 7,4714 (0,79); 7,4685 (0,79); 7,4518 (3,13); 7,4487 (3,22); 7,4363 (8); 7,4329 (10,02); 7,4188 (1,4); 7,3968 (0,35); 7,3804 (2,83); 7,3742 (2,42); 7,3615 (2,72); 7,3587 (2,27); 7,355 (2,18); 7,346 (1,48); 7,3395 (1,46); 7,3056 (2,68); 7,1723 (6,13); 7,158 (3,08); 7,039 (3,04); 7,0219 (7,05); 6,9004 (6,15); 6,8861 (3,37); 6,0236 (2,56); 6,0054 (3); 5,9958 (2,9); 5,9775 (2,56); 5,7443 (11,99); 5,4496 (1,18); 5,4071 (4,43); 5,3648 (4,59); 5,3223 (1,19); 4,542 (13,91); 4,522 (0,34); 4,3622 (1,38); 4,3285 (1,5); 4,0575 (0,54); 4,0398 (1,48); 4,0219 (1,67); 4,0127 (2,68); 4,0042 (0,87); 3,9848 (4); 3,9696 (4,08); 3,9418 (3,99); 3,8728 (0,33); 3,5684 (1,48); 3,4573 (0,73); 3,4092 (2,36); 3,3992 (2,48); 3,3798 (5,27); 3,3333 (1502,56); 3,3141 (12,84); 3,3103 (13,57); 3,2958 (5,87); 3,2647 (2,23); 3,2351 (1,18); 2,8911 (0,39); 2,8659 (0,95); 2,8361 (1,67); 2,8077 (0,91); 2,676 (0,65); 2,6715 (0,81); 2,667 (0,59); 2,5415 (1,24); 2,5246 (3,49); 2,5113 (47,16); 2,507 (88,52); 2,5025 (115,82); 2,4981 (80,76); 2,4937 (38,83); 2,3339 (0,6); 2,3291 (0,78); 2,3245 (0,57); 2,1301 (1,22); 2,0971 (2,53); 2,0688 (1,68); 2,0381 (0,44); 1,9873 (6,06); 1,8376 (0,53); 1,817 (1,07); 1,8084 (1,14); 1,7853 (1,06); 1,7774 (1,02); 1,7566 (0,44); 1,6124 (0,49); 1,6027 (0,57); 1,5815 (1,08); 1,573 (1,18); 1,5512 (1,13); 1,5423 (1,05); 1,522 (0,49); 1,2365 (3,92); 1,1933 (1,69); 1,1755 (3,37); 1,1657 (1,98); 1,1577 (1,87); 0,8542 (0,44); -0,0002 (3,1)

(continuación)

Ejemplo I-39; disolvente DMSO-d₆

8,7771 (2,11); 8,0267 (0,4); 8,0235 (0,36); 8,006 (16); 7,9817 (1,67); 7,5997 (0,93); 7,3469 (1,88); 7,3426 (2,19); 7,3238 (9,44); 7,3048 (11,46); 7,171 (7,57); 7,1571 (4,87); 7,1515 (4,97); 7,1318 (3,93); 7,0377 (3,99); 7,0213 (11,21); 7,0032 (4,63); 6,9848 (2,64); 6,9642 (0,53); 6,8979 (7,65); 6,8855 (4,6); 5,8875 (2,21); 5,8695 (2,62); 5,8598 (2,63); 5,8418 (2,35); 5,7464 (6,68); 5,4479 (1,38); 5,4053 (5,11); 5,3641 (5,49); 5,3214 (1,43); 4,8769 (12,77); 4,871 (12,92); 4,7991 (1,38); 4,3569 (1,65); 4,3255 (1,77); 4,1206 (0,91); 4,1143 (0,93); 4,039 (0,77); 4,0213 (0,89); 4,0032 (0,45); 3,9751 (1,7); 3,946 (1,94); 3,919 (0,49); 3,8967 (2,45); 3,8688 (2,85); 3,8537 (3,11); 3,8259 (2,56); 3,5666 (3,33); 3,5607 (7,23); 3,5548 (3,28); 3,4323 (0,43); 3,4124 (1,05); 3,4032 (1,62); 3,3932 (1,55); 3,3835 (2,24); 3,3747 (3,41); 3,365 (3,02); 3,3084 (1959,21); 3,2859 (20,62); 3,2716 (9,69); 3,2536 (7,04); 3,2286 (5,39); 3,2105 (4,11); 3,155 (0,95); 3,1487 (1,16); 3,1424 (0,94); 3,1116 (0,56); 3,0552 (0,43); 3,0369 (0,75); 2,9398 (0,48); 2,9243 (0,36); 2,9089 (0,36); 2,8899 (0,59); 2,8646 (1,51); 2,8491 (1,15); 2,8376 (2,33); 2,8047 (1,39); 2,7322 (0,36); 2,695 (0,48); 2,6737 (1,99); 2,6692 (5,8); 2,5654 (0,83); 2,5394 (4,15); 2,5224 (9,75); 2,5091 (122,25); 2,5047 (229,43); 2,5002 (302,8); 2,4958 (216,89); 2,4914 (108,87); 2,4039 (0,74); 2,3316 (1,84); 2,327 (2,36); 2,3225 (1,8); 2,2882 (0,41); 2,2805 (0,44); 2,2698 (0,37); 2,2532 (0,4); 2,2371 (0,36); 2,2001 (0,39); 2,1792 (0,43); 2,1286 (1,81); 2,0942 (3,42); 2,0691 (3,06); 2,0221 (0,37); 2,0091 (0,41); 1,9867 (3,55); 1,9078 (0,34); 1,8345 (0,85); 1,8054 (1,56); 1,7828 (1,53); 1,7525 (0,72); 1,6103 (0,74); 1,5994 (0,81); 1,5803 (1,56); 1,5702 (1,54); 1,5491 (1,56); 1,5415 (1,36); 1,5207 (0,71); 1,4701 (1,14); 1,4062 (2,26); 1,3982 (0,81); 1,3522 (0,8); 1,337 (0,35); 1,2983 (1,38); 1,2844 (0,38); 1,259 (2,18); 1,2363 (3,16); 1,1927 (1,18); 1,1749 (2,11); 1,1571 (1,17); 0,8706 (0,35); 0,8542 (0,53); 0,8374 (0,36); 0,0079 (1,18); -0,0002 (23,73); -0,0084 (1,06)

Ejemplo I-40; disolvente DMSO-d₆

9,7795 (2,15); 8,0164 (4,15); 7,3719 (1,96); 7,3505 (2,62); 7,3073 (0,7); 7,2321 (2,84); 7,2106 (2,14); 7,1739 (1,6); 7,159 (0,81); 7,0407 (0,8); 7,023 (1,82); 6,8997 (1,61); 6,8871 (0,92); 5,7081 (0,57); 5,687 (0,73); 5,6815 (0,7); 5,6602 (0,59); 5,4515 (0,34); 5,4089 (1,22); 5,3673 (1,2); 4,3633 (0,38); 4,3298 (0,4); 4,0569 (1,23); 4,0391 (3,66); 4,0213 (3,7); 4,0035 (1,32); 3,9825 (0,39); 3,9505 (0,41); 3,8743 (0,6); 3,8471 (0,69); 3,8313 (0,79); 3,8043 (0,67); 3,5676 (0,45); 3,4145 (0,47); 3,387 (1,51); 3,3765 (0,78); 3,3661 (1,4); 3,3576 (1,06); 3,344 (1,94); 3,3089 (349,24); 3,242 (0,49); 2,9856 (11,18); 2,8443 (0,49); 2,674 (0,35); 2,6693 (0,43); 2,6647 (0,34); 2,5393 (0,77); 2,5223 (2,25); 2,509 (25,66); 2,5047 (46,92); 2,5003 (60,77); 2,4959 (42,78); 2,4915 (20,9); 2,3316 (0,33); 2,327 (0,43); 2,1462 (0,33); 2,1378 (0,36); 2,1018 (0,72); 2,0692 (0,49); 1,9867 (16); 1,8234 (0,32); 1,8106 (0,33); 1,5813 (0,33); 1,1927 (4,46); 1,1749 (8,83); 1,1571 (4,3); 0,0079 (0,33); -0,0002 (6,07)

Ejemplo I-41; disolvente DMSO-d₆

8,7994 (0,47); 8,4174 (0,9); 8,2839 (0,36); 8,2697 (0,35); 8,0449 (0,54); 8,0402 (10,68); 7,2726 (1,64); 7,2052 (0,34); 7,1838 (3,6); 7,1299 (1,86); 7,1248 (0,46); 7,0951 (1,84); 7,0875 (2,13); 7,0852 (2,25); 7,0747 (2,17); 7,0724 (2,24); 7,0499 (0,42); 7,0393 (4,58); 7,0249 (1,31); 7,0223 (1,23); 7,0116 (2,05); 7,0103 (1,98); 6,9995 (1,42); 6,9969 (1,33); 6,9488 (2,1); 6,9259 (0,47); 6,9138 (4,9); 6,6961 (2,67); 6,6945 (2,7); 6,6828 (2,55); 6,6811 (2,46); 6,5725 (1,38); 6,5709 (1,35); 6,5601 (2,51); 6,5586 (2,39); 6,5478 (1,31); 6,5461 (1,24); 5,7809 (1,45); 5,7643 (1,6); 5,7492 (1,47); 5,4542 (1,24); 5,4257 (2,63); 5,4082 (0,39); 5,3775 (3,26); 5,349 (1,46); 5,0277 (5,17); 4,357 (0,98); 4,3351 (1,06); 3,9735 (0,97); 3,9504 (1,06); 3,8413 (1,49); 3,8232 (1,73); 3,8129 (1,83); 3,7948 (1,55); 3,4055 (0,41); 3,3991 (0,75); 3,3928 (0,53); 3,3862 (0,85); 3,3799 (1,46); 3,3737 (0,93); 3,3672 (0,66); 3,3607 (0,98); 3,3462 (82,73); 3,3226 (1,35); 3,2793 (0,79); 3,2593 (1,37); 3,2524 (2,16); 3,2375 (2,58); 3,23 (0,42); 3,2239 (1,86); 3,2091 (1,7); 3,1955 (1,72); 2,8489 (0,87); 2,8292 (1,24); 2,8103 (0,71); 2,6183 (0,45); 2,6153 (0,62); 2,6122 (0,45); 2,565 (0,84); 2,5427 (0,34); 2,5243 (1,2); 2,5212 (1,52); 2,5181 (1,48); 2,5093 (32,91); 2,5063 (73,12); 2,5032 (101,55); 2,5002 (73,05); 2,4972 (32,78); 2,3902 (0,43); 2,3871 (0,59); 2,3841 (0,42); 2,1241 (0,84); 2,1025 (1,06); 2,1 (1,06); 2,0869 (1,05); 2,0652 (1,02); 1,8294 (0,37); 1,8156 (0,74); 1,8095 (0,84); 1,795 (0,81); 1,7891 (0,8); 1,7753 (0,41); 1,7681 (0,38); 1,766 (0,39); 1,5923 (0,32); 1,5855 (0,38); 1,5717 (0,78); 1,5654 (0,86); 1,5513 (0,86); 1,545 (0,85); 1,5314 (0,44); 1,5244 (0,39); 1,4077 (0,38); 1,3509 (0,49); 1,2987 (1,71); 1,258 (2,56); 1,234 (1,6); 0,8535 (0,36); -0,0001 (1,81)

Ejemplo I-42; disolvente DMSO-d₆

9,4493 (7,94); 8,7772 (0,82); 8,4303 (0,53); 8,0283 (0,8); 8,0179 (7,95); 7,308 (1,64); 7,2965 (0,35); 7,209 (0,44); 7,1937 (1,66); 7,1745 (6,63); 7,1597 (2,59); 7,1549 (2,47); 7,0415 (1,86); 7,0235 (4,22); 7,0145 (0,94); 6,9974 (0,37); 6,9001 (4,83); 6,8877 (2,35); 6,8786 (0,55); 6,7924 (2,09); 6,7697 (3,43); 6,7634 (3,24); 6,7228 (1,76); 6,721 (1,78); 6,7169 (1,49); 6,7027 (1,59); 6,7006 (1,53); 6,6969 (1,39); 5,6685 (1,23); 5,649 (1,52); 5,6413 (1,44); 5,622 (1,29); 5,5927 (0,65); 5,4513 (0,76); 5,409 (2,91); 5,3689 (3,36); 5,3259 (0,87); 4,3621 (0,97); 4,329 (1,06); 4,0571 (1,25); 4,0393 (3,76); 4,0216 (3,82); 4,0037 (1,47); 3,9832 (0,95); 3,9469 (1,09); 3,8812 (1,39); 3,8537 (1,5); 3,8382 (1,7); 3,8108 (1,45); 3,4222 (0,58); 3,4129 (0,84); 3,4038 (0,77); 3,3938 (1,08); 3,3846 (1,54); 3,3758 (1,09); 3,3643 (0,97); 3,3557 (1,28); 3,3355 (3,2); 3,3073 (237,48); 3,2837 (4,75); 3,2733 (3,42); 3,2409 (1,06); 2,874 (0,79); 2,8447 (1,37); 2,8145 (0,77); 2,6694 (0,4); 2,5656 (0,51); 2,5393 (0,89); 2,5087 (24,65); 2,5047 (42,64); 2,5003 (53,05); 2,4961 (36,83); 2,3314 (0,34); 2,3271 (0,4); 2,3225 (0,32); 2,1358 (1,03); 2,1026 (2,05); 2,069 (1,35); 1,9868 (16); 1,8419 (0,45); 1,823 (0,87); 1,8133 (0,91); 1,7906 (0,85); 1,7625 (0,39); 1,6224 (0,38); 1,6116 (0,45); 1,5906 (0,87); 1,5821 (0,91); 1,5603 (0,89); 1,5521 (0,84); 1,5307 (0,43); 1,3979 (0,61); 1,1928 (4,39); 1,175 (8,6); 1,1572 (4,23); -0,0002 (0,79)

(continuación)

Ejemplo I-43; disolvente DMSO-d₆

8,7778 (0,33); 8,0198 (5,88); 7,9699 (1,46); 7,967 (1,51); 7,9504 (1,6); 7,9475 (1,57); 7,668 (0,58); 7,6648 (0,6); 7,6487 (1,35); 7,6301 (1,08); 7,6269 (1,02); 7,573 (1,76); 7,5557 (1,09); 7,4867 (0,94); 7,4835 (0,88); 7,4677 (1,45); 7,465 (1,36); 7,4491 (0,72); 7,4458 (0,65); 7,3042 (1,08); 7,1709 (2,45); 7,1579 (1,29); 7,0377 (1,24); 7,0219 (2,86); 6,8984 (2,52); 6,8861 (1,46); 6,3307 (0,91); 6,3144 (1,04); 6,3028 (1,02); 6,2866 (0,9); 5,7471 (1,24); 5,4458 (0,47); 5,403 (1,82); 5,3634 (1,83); 5,3207 (0,47); 4,3556 (0,57); 4,3222 (0,64); 4,066 (1,02); 4,0384 (1,29); 4,022 (1,63); 3,9941 (1,12); 3,9744 (0,58); 3,9402 (0,65); 3,896 (0,51); 3,882 (1,6); 3,8764 (2,11); 3,4031 (0,42); 3,3947 (0,62); 3,3847 (0,54); 3,3754 (0,76); 3,3659 (1,16); 3,3561 (0,96); 3,3096 (206,94); 3,2574 (0,88); 3,2373 (1,34); 3,2211 (1,51); 3,1932 (1,1); 3,1771 (1,05); 2,8592 (0,39); 2,8301 (0,71); 2,8006 (0,42); 2,5099 (10,14); 2,5056 (18,43); 2,5011 (23,66); 2,4968 (16,39); 2,4925 (7,85); 2,1203 (0,51); 2,0857 (1,04); 2,0701 (0,82); 2,0479 (0,61); 1,9873 (1,86); 1,8084 (0,45); 1,7991 (0,46); 1,7779 (0,45); 1,7692 (0,4); 1,573 (0,44); 1,5639 (0,48); 1,5416 (0,45); 1,5338 (0,43); 1,3978 (0,45); 1,1931 (0,5); 1,1754 (0,99); 1,1576 (0,49); -0,0002 (0,69)

Ejemplo I-44; disolvente DMSO-d₆

8,0475 (5,06); 7,495 (1,24); 7,4826 (1,6); 7,4102 (1,83); 7,4041 (3,54); 7,3971 (0,34); 7,3692 (0,83); 7,3634 (0,77); 7,3604 (0,54); 7,3566 (0,75); 7,3501 (0,61); 7,342 (0,43); 7,2712 (0,78); 7,1826 (1,81); 7,1267 (0,87); 7,094 (0,87); 7,0363 (2,12); 6,9459 (0,98); 6,9113 (2,22); 6,1015 (0,88); 6,0881 (1); 6,083 (0,96); 6,0696 (0,87); 5,7625 (0,41); 5,453 (0,7); 5,4246 (1,58); 5,3741 (1,55); 5,3457 (0,71); 4,9788 (1,52); 4,9595 (2,11); 4,8775 (2,19); 4,8582 (1,56); 4,3593 (0,5); 4,3374 (0,52); 4,024 (0,84); 4,0055 (0,96); 3,9953 (1,04); 3,9768 (1,33); 3,9536 (0,52); 3,5692 (1,6); 3,405 (0,43); 3,3921 (0,47); 3,386 (0,78); 3,3797 (0,47); 3,3665 (0,43); 3,3179 (0,96); 3,3045 (0,98); 3,2891 (1,01); 3,2846 (0,4); 3,2758 (1,06); 3,2601 (0,69); 3,2413 (0,38); 2,9439 (4,47); 2,8484 (0,35); 2,8279 (0,64); 2,8105 (0,35); 2,7838 (3,59); 2,6147 (0,39); 2,5647 (2,32); 2,524 (0,48); 2,5209 (0,66); 2,5178 (0,79); 2,5088 (22,38); 2,506 (47,3); 2,503 (64,84); 2,5 (47,32); 2,4972 (22,18); 2,3872 (0,4); 2,1253 (0,44); 2,1059 (0,53); 2,0882 (0,49); 2,0771 (0,56); 2,0671 (0,48); 1,958 (3,87); 1,9096 (0,52); 1,8112 (0,39); 1,8049 (0,43); 1,7908 (0,41); 1,7849 (0,38); 1,5726 (0,4); 1,5662 (0,42); 1,5519 (0,43); 1,5458 (0,4); -0,0002 (7,43)

Ejemplo I-45; disolvente DMSO-d₆

9,8994 (0,63); 8,6648 (0,61); 8,0229 (1,6); 7,4357 (1,96); 7,4324 (2,4); 7,4236 (1,91); 7,4213 (2,43); 7,3478 (1,87); 7,3445 (1,38); 7,3368 (3,12); 7,3327 (3,24); 7,3236 (0,36); 7,3188 (0,75); 7,3155 (1,2); 7,3066 (3,51); 7,3034 (2,83); 7,2992 (3,06); 7,2958 (5,35); 7,2914 (2,5); 7,2872 (2,31); 7,2844 (1,96); 7,2752 (0,76); 7,272 (0,84); 7,2686 (1,88); 7,18 (4,51); 7,1262 (2,14); 7,0915 (2,15); 7,0358 (5,68); 6,9455 (2,53); 6,9112 (4,84); 5,9981 (1,98); 5,985 (2,2); 5,9797 (2,14); 5,9666 (1,95); 5,4504 (1,65); 5,422 (3,66); 5,3725 (3,49); 5,3442 (1,59); 5,2615 (2,95); 5,2525 (6,4); 5,2434 (3,09); 4,5916 (5,58); 4,5828 (6,19); 4,3573 (1,04); 4,3356 (1,09); 4,0458 (0,36); 4,0339 (1,18); 4,022 (1,16); 4,0102 (0,41); 3,9728 (1,02); 3,9502 (1,11); 3,9242 (2,07); 3,9057 (2,46); 3,8955 (2,62); 3,8771 (2,16); 3,4048 (0,53); 3,399 (0,98); 3,3921 (0,76); 3,3858 (1,32); 3,3796 (2,18); 3,3733 (1,71); 3,3708 (1,53); 3,3455 (1366,81); 3,3281 (1,18); 3,3219 (7,12); 3,2787 (0,87); 3,2676 (2,65); 3,2545 (3,25); 3,2389 (3,08); 3,2259 (2,39); 2,8468 (0,77); 2,8292 (1,33); 2,8093 (0,77); 2,6345 (0,44); 2,6205 (0,48); 2,6175 (1,06); 2,6144 (1,48); 2,6114 (1,06); 2,6083 (0,44); 2,5645 (7,75); 2,5421 (0,9); 2,5237 (2,39); 2,5207 (3,2); 2,5175 (3,58); 2,5088 (77,52); 2,5057 (170,79); 2,5027 (231,96); 2,4996 (165,03); 2,4966 (71,78); 2,3929 (0,47); 2,3899 (1,05); 2,3869 (1,45); 2,3838 (1,01); 2,3806 (0,47); 2,1874 (0,42); 2,1221 (0,94); 2,1026 (1,13); 2,0865 (1,06); 2,0767 (2,1); 2,0628 (1,01); 1,9898 (5,36); 1,9087 (0,57); 1,8306 (0,39); 1,8242 (0,4); 1,811 (0,84); 1,8039 (0,89); 1,7902 (0,88); 1,7837 (0,81); 1,7698 (0,36); 1,5906 (0,36); 1,5839 (0,47); 1,5703 (0,89); 1,5637 (1,01); 1,5495 (0,96); 1,5436 (0,89); 1,5297 (0,41); 1,397 (2,51); 1,3003 (0,45); 1,2339 (0,42); 1,186 (1,58); 1,1742 (3,29); 1,1623 (1,47); -0,0002 (4,77)

Ejemplo I-46; disolvente DMSO-d₆

8,0198 (0,55); 7,9687 (1,48); 7,9658 (1,51); 7,9492 (1,63); 7,9462 (1,59); 7,6807 (0,58); 7,6774 (0,6); 7,6615 (1,34); 7,6427 (1,06); 7,6394 (0,96); 7,5663 (1,7); 7,5478 (1,16); 7,4963 (0,94); 7,4933 (0,87); 7,4773 (1,47); 7,4746 (1,37); 7,4586 (0,74); 7,4555 (0,65); 7,2868 (1,01); 7,1535 (2,44); 7,1487 (1,38); 7,0205 (1,47); 7,0125 (2,57); 6,8914 (2,33); 6,8765 (1,25); 6,3284 (0,9); 6,3115 (1,04); 6,3002 (1,01); 6,2834 (0,89); 5,7472 (1,05); 5,4238 (0,46); 5,3815 (1,75); 5,3629 (0,38); 5,3439 (1,73); 5,3017 (0,44); 4,3222 (0,6); 4,2884 (0,56); 4,1332 (0,95); 4,1048 (1,14); 4,0886 (1,26); 4,0603 (1,09); 4,0395 (0,55); 4,0216 (0,6); 3,946 (0,59); 3,9122 (0,64); 3,8815 (2,97); 3,8756 (1,6); 3,364 (0,67); 3,3066 (262,77); 3,2665 (1,62); 3,2497 (1,65); 3,2364 (0,45); 3,2219 (1,75); 3,2053 (1,2); 3,1923 (0,49); 2,8275 (0,43); 2,7989 (0,68); 2,7687 (0,36); 2,5396 (0,5); 2,5094 (17,55); 2,5052 (31,81); 2,5007 (40,84); 2,4963 (28,27); 2,492 (13,58); 2,0699 (0,96); 2,0428 (1,01); 2,0081 (0,55); 1,9871 (2,09); 1,7583 (0,42); 1,7513 (0,45); 1,726 (0,4); 1,5359 (0,46); 1,5279 (0,46); 1,5054 (0,43); 1,4963 (0,38); 1,398 (0,61); 1,1971 (0,4); 1,1931 (0,61); 1,1789 (0,84); 1,1753 (1,24); 1,1575 (0,61); -0,0002 (1,5)

Ejemplo I-47; disolvente DMSO-d₆

8,0201 (8,85); 7,3382 (4,89); 7,3163 (5,8); 7,1785 (3,4); 7,1663 (1,65); 7,0454 (1,74); 7,0304 (3,94); 6,997 (0,61); 6,99 (6,2); 6,9849 (1,95); 6,9681 (5,65); 6,9068 (3,57); 6,8946 (1,86); 5,6895 (1,29); 5,6676 (1,57); 5,6625 (1,56); 5,6404 (1,34); 5,4585 (0,77); 5,4161 (2,59); 5,3737 (2,58); 5,3312 (0,82); 4,7544 (3,69); 4,7492 (7,22); 4,7439 (3,96); 4,3653 (0,77); 4,333 (0,82); 3,9834 (0,7); 3,9527 (0,77); 3,85 (1,3); 3,8228 (1,57); 3,8068 (1,82); 3,78 (1,47); 3,4279 (0,53); 3,416 (0,87); 3,3975 (0,94); 3,3891 (2,92); 3,3789 (1,33); 3,3676 (2,99); 3,3445 (134,57); 3,3385 (175); 3,3322 (300,5); 3,3307 (334,71); 3,2696 (1,14); 3,2393 (0,64); 2,8687 (0,53); 2,8378 (0,96); 2,8109 (0,55); 2,6752 (0,67); 2,6705 (0,79); 2,6661 (0,62); 2,5411 (0,49); 2,5243 (1,49); 2,506 (90,88); 2,5019 (122,12); 2,3333 (0,65); 2,3287 (0,84); 2,2509 (0,5); 2,2454 (1,08); 2,2402 (0,63); 2,2319 (1,53); 2,2267 (3,22); 2,2215 (1,51); 2,2133 (1,6); 2,2081 (3,44); 2,2028 (1,58); 2,1945 (0,68); 2,1893 (1,18); 2,1843 (0,56); 2,1395 (0,65); 2,1052 (1,39); 2,073 (2,87); 1,9885 (0,63); 1,8206 (0,61); 1,8124 (0,65); 1,7915 (0,6); 1,7816 (0,6); 1,589 (0,61); 1,5782 (0,73); 1,5562 (0,62); 1,5494 (0,63); 1,2354 (0,59); 1,1745 (0,37); 1,0686 (7,63); 1,05 (1,6); 1,0312 (7,23); -0,0002 (6,53)

(continuación)

Ejemplo I-48; disolvente DMSO-d₆

16,1708 (0,4); 14,1949 (0,4); 8,0206 (11,08); 7,338 (5,82); 7,3163 (6,87); 7,179 (4,05); 7,1667 (2,13); 7,0617 (0,39); 7,0457 (2,11); 7,0308 (4,58); 6,9876 (7,25); 6,9657 (6,39); 6,9072 (4,18); 6,8949 (2,24); 5,689 (1,51); 5,6685 (1,95); 5,6626 (1,9); 5,6414 (1,54); 5,4595 (1,02); 5,4162 (3,18); 5,3737 (3,01); 5,332 (0,97); 4,7412 (6,34); 4,7355 (6,31); 4,3661 (1,06); 4,3351 (1,05); 3,9863 (1,05); 3,9515 (1,06); 3,8497 (1,47); 3,823 (1,89); 3,8067 (2,08); 3,7799 (1,76); 3,7105 (0,49); 3,5114 (0,41); 3,4946 (0,43); 3,4615 (0,44); 3,4534 (0,43); 3,4442 (0,43); 3,4258 (0,72); 3,4162 (1,25); 3,3984 (1,64); 3,3899 (3,87); 3,3679 (4,4); 3,3449 (249,75); 3,3367 (240,68); 3,3323 (386,08); 3,3309 (361,35); 3,27 (1,58); 3,2389 (0,98); 3,2014 (0,41); 2,8672 (0,79); 2,8447 (1,24); 2,8112 (0,76); 2,6749 (0,79); 2,6706 (1,02); 2,5411 (0,71); 2,502 (150,05); 2,4522 (0,46); 2,3283 (1,08); 2,1327 (0,91); 2,1207 (0,73); 2,1032 (1,79); 2,0824 (0,86); 2,0731 (5,8); 1,8308 (7,32); 1,825 (16); 1,8192 (7,93); 1,7909 (0,87); 1,7561 (0,44); 1,6181 (0,52); 1,6114 (0,44); 1,5873 (0,95); 1,5788 (0,88); 1,5577 (0,82); 1,5486 (0,91); 1,5296 (0,4); 1,3503 (0,49); 1,235 (1,1); -0,0002 (10,3); -0,0086 (0,6)

Ejemplo I-49; disolvente DMSO-d₆

11,229 (0,54); 7,966 (16); 7,4173 (2,95); 7,3966 (4,92); 7,3761 (4,16); 7,3179 (2,23); 7,1847 (5,22); 7,1669 (4,74); 7,1615 (5,88); 7,1453 (3,62); 7,1416 (4,91); 7,0517 (2,56); 7,0355 (6,07); 6,915 (4,71); 6,8997 (2,8); 6,2406 (2,1); 6,2163 (2,68); 6,2101 (2,45); 6,1853 (2,05); 5,7564 (15,94); 5,465 (1,16); 5,4225 (3,63); 5,3806 (3,49); 5,3384 (1,02); 4,8414 (0,53); 4,8347 (0,44); 4,8008 (4,39); 4,7923 (5,49); 4,7861 (4,32); 4,7524 (0,41); 4,7463 (0,7); 4,3743 (1,09); 4,3494 (0,99); 4,3439 (1,12); 4,3259 (0,33); 4,0615 (0,36); 4,0438 (0,77); 4,0262 (0,84); 3,9972 (1); 3,962 (1,2); 3,94 (0,32); 3,7713 (1,63); 3,7403 (1,93); 3,7292 (2,67); 3,6985 (2,21); 3,6491 (0,37); 3,6262 (0,36); 3,5878 (2,63); 3,5632 (2,64); 3,5457 (1,97); 3,5213 (1,92); 3,4969 (0,85); 3,4939 (0,8); 3,4682 (0,64); 3,4604 (0,9); 3,4441 (4,22); 3,4381 (8,78); 3,432 (4,65); 3,4194 (2,93); 3,4063 (5,77); 3,3984 (9,03); 3,3738 (6048,35); 3,3513 (14,05); 3,3368 (2,07); 3,3303 (1,97); 3,3266 (1,93); 3,3129 (2,2); 3,3005 (0,77); 3,2958 (0,91); 3,2834 (1,83); 3,2569 (0,7); 3,2521 (0,65); 3,2462 (0,81); 3,211 (0,37); 3,1698 (0,33); 3,0422 (0,5); 2,8868 (0,73); 2,8551 (1,62); 2,827 (0,71); 2,6837 (1,2); 2,6792 (1,71); 2,6745 (1,24); 2,5491 (0,92); 2,5323 (2,93); 2,5141 (178,87); 2,51 (245,29); 2,5065 (161,43); 2,3413 (1,23); 2,3367 (1,66); 2,3319 (1,19); 2,1629 (0,95); 2,1277 (1,77); 2,1053 (0,73); 2,0879 (1,15); 2,0777 (8,97); 2,064 (0,33); 1,9944 (3,02); 1,8555 (0,4); 1,8254 (0,94); 1,8012 (0,74); 1,7724 (0,36); 1,7665 (0,4); 1,6364 (0,44); 1,6299 (0,44); 1,6067 (0,88); 1,5972 (0,86); 1,5749 (0,87); 1,5455 (0,39); 1,5364 (0,32); 1,2404 (1,04); 1,1983 (0,95); 1,1806 (1,86); 1,1628 (0,91)

Ejemplo I-50; disolvente DMSO-d₆

7,9628 (8,19); 7,3715 (1,63); 7,3509 (3,36); 7,3303 (2,22); 7,3138 (1,26); 7,1805 (2,8); 7,1668 (1,22); 7,0973 (2,07); 7,0951 (2,69); 7,0771 (3,29); 7,0747 (2,48); 7,059 (1,6); 7,0475 (1,37); 7,0307 (3,32); 6,906 (2,65); 6,8947 (1,57); 6,2186 (1,05); 6,1935 (1,5); 6,188 (1,16); 6,1631 (1,07); 5,4691 (0,61); 5,4256 (1,83); 5,3719 (1,71); 5,3299 (0,68); 4,3718 (0,59); 4,3368 (0,61); 4,0802 (1,56); 4,0687 (2,85); 4,0561 (2,58); 4,0379 (3,55); 4,02 (3,62); 4,002 (1,46); 3,9563 (0,55); 3,7289 (0,61); 3,6982 (0,69); 3,6875 (1,65); 3,6572 (1,48); 3,6468 (1,72); 3,6219 (1,72); 3,6049 (0,64); 3,5803 (0,62); 3,4316 (0,52); 3,4211 (0,54); 3,4035 (2,04); 3,394 (2,91); 3,3859 (2,57); 3,3741 (1,78); 3,3248 (939,63); 3,3013 (2,75); 3,2753 (0,86); 3,2465 (0,57); 3,2427 (0,52); 2,8975 (14,63); 2,8755 (0,52); 2,845 (0,8); 2,818 (0,48); 2,6892 (0,51); 2,6752 (0,85); 2,6703 (1,23); 2,6658 (0,89); 2,661 (0,49); 2,5406 (0,8); 2,5238 (2,07); 2,519 (2,95); 2,5095 (70,63); 2,5056 (125,01); 2,5014 (171,49); 2,4977 (112,07); 2,3327 (0,87); 2,3282 (1,15); 2,3235 (0,88); 2,1441 (0,52); 2,1087 (0,94); 2,0734 (1,28); 1,9883 (16); 1,8217 (0,51); 1,7923 (0,51); 1,5881 (0,51); 1,5784 (0,49); 1,553 (0,47); 1,3982 (0,39); 1,2354 (0,63); 1,1922 (4,44); 1,1744 (8,98); 1,1566 (4,44); 0,008 (1,76); -0,0002 (62,49); -0,0085 (1,59)

Ejemplo I-51; disolvente DMSO-d₆

18,3412 (0,34); 16,7383 (0,35); 11,2347 (0,37); 7,9496 (16); 7,3773 (3,08); 7,3568 (6,3); 7,3362 (4,28); 7,316 (2,07); 7,1829 (5,12); 7,1688 (2,45); 7,1095 (3,66); 7,1073 (5,16); 7,0892 (7,26); 7,0871 (7,11); 7,0678 (3,07); 7,0497 (2,44); 7,0328 (6,11); 6,914 (4,66); 6,897 (2,75); 6,2663 (1,9); 6,2426 (2,59); 6,2352 (2,3); 6,2115 (2,14); 5,8335 (0,54); 5,8191 (1,11); 5,8067 (1,1); 5,7929 (1,49); 5,7761 (1,48); 5,7632 (1,26); 5,7525 (9,43); 5,7367 (0,81); 5,4692 (1,2); 5,4258 (3,44); 5,3759 (3,36); 5,3345 (1,1); 5,3208 (0,38); 5,2722 (2,98); 5,2681 (2,86); 5,2289 (2,45); 5,2249 (2,31); 5,2027 (0,33); 5,0209 (2,38); 5,0174 (2,36); 4,9948 (2,27); 4,991 (2,11); 4,5849 (0,71); 4,5724 (0,67); 4,5534 (2,13); 4,5398 (2,08); 4,5254 (2,05); 4,5114 (2,11); 4,4939 (0,74); 4,4799 (0,81); 4,3733 (1,01); 4,3387 (1,08); 4,0427 (0,45); 4,025 (0,51); 4,0042 (0,66); 3,9904 (0,91); 3,9604 (1,08); 3,7645 (1,44); 3,7334 (1,98); 3,7227 (2,79); 3,6918 (2,14); 3,6016 (0,34); 3,5818 (2,4); 3,5584 (2,31); 3,5402 (1,84); 3,5238 (0,68); 3,5166 (1,92); 3,4894 (0,61); 3,4847 (0,6); 3,4676 (0,7); 3,4573 (1,65); 3,451 (1,02); 3,4347 (2,84); 3,4252 (4,94); 3,4185 (6,74); 3,3951 (4801,39); 3,3751 (10,98); 3,3728 (10,61); 3,3624 (3,24); 3,3589 (3,53); 3,3523 (1,67); 3,3463 (1,79); 3,336 (1,28); 3,3269 (1,53); 3,3207 (1,35); 3,3148 (1,9); 3,3068 (0,92); 3,3036 (0,71); 3,2846 (1,77); 3,2573 (0,92); 3,2337 (0,34); 3,2137 (0,38); 3,1704 (0,36); 3,1667 (0,4); 2,8926 (0,66); 2,8576 (1,27); 2,8278 (0,72); 2,6837 (0,67); 2,6789 (0,93); 2,6745 (0,77); 2,5482 (0,41); 2,5324 (1,54); 2,5141 (95,3); 2,5099 (131,13); 2,5066 (86,18); 2,3416 (0,66); 2,3366 (0,9); 2,3277 (0,42); 2,1521 (0,97); 2,1182 (1,79); 2,0754 (6,83); 1,9929 (1,72); 1,8512 (0,48); 1,8218 (0,92); 1,8002 (0,9); 1,7666 (0,4); 1,6333 (0,5); 1,6214 (0,42); 1,6023 (0,87); 1,5911 (0,87); 1,5705 (0,88); 1,5304 (0,39); 1,2393 (0,73); 1,197 (0,5); 1,1792 (1,04); 1,1612 (0,48)

Ejemplo I-52; disolvente CD₃CN

7,7021 (16); 7,4902 (4,15); 7,4886 (4,26); 7,4772 (5,81); 7,4758 (5,79); 7,4465 (4,28); 7,4446 (4,55); 7,434 (5,64); 7,4321 (6,12); 7,4177 (2,57); 7,4156 (2,55); 7,4053 (5,4); 7,4031 (4,76); 7,3926 (3,16); 7,3904 (2,61); 7,3628 (4,04); 7,3606 (4,01); 7,3504 (5,48); 7,3481 (5,25); 7,3379 (2,08); 7,3357 (1,97); 6,9894 (4,29); 6,8994 (8,98); 6,878 (4,5); 6,8321 (8,64); 6,8094 (4,5); 6,7868 (9,78); 6,6957 (4,81); 6,0769 (3,71); 6,0626 (4,14); 6,0584 (4,1); 6,0441 (3,79); 5,2659 (2,73); 5,2377 (8,2); 5,203 (8,19); 5,1747 (2,8); 4,8399 (6,89); 4,8202 (10,83); 4,7567 (11,1); 4,737 (7,03); 4,4764 (1,97); 4,454 (2,03); 3,9819 (3,93); 3,9633 (4,06); 3,9533 (4,5); 3,9347 (4,24); 3,9091 (1,9); 3,8858 (2,0); 3,3625 (0,82); 3,3561 (1,71); 3,3489 (5,54); 3,3434 (2); 3,3347 (5,88); 3,3307 (2,11); 3,3239 (1,36); 3,3202 (4,98); 3,3112 (1,1); 3,306 (4,54); 3,2997 (1,62); 3,2952 (1,73); 3,2 (2,1); 3,2756 (2,78); 3,2563 (1,64); 3,2518 (1,47); 2,867 (1,34); 2,8625 (1,49); 2,8452 (2,48); 2,8418 (2,54); 2,8244 (1,52); 2,82 (1,41); 2,1905 (1,72); 2,1691 (18,57); 2,13 (1,79); 2,1164 (1,9); 1,9653 (7,38); 1,9572 (0,58); 1,953 (0,79); 1,9493 (7,87); 1,9452 (14,91); 1,9411 (21,83); 1,937 (14,88); 1,9328 (7,49); 1,878 (0,74); 1,8711 (0,82); 1,85 (1,71); 1,851 (1,8); 1,8366 (1,66); 1,8302 (1,68); 1,8166 (0,7); 1,8096 (0,61); 1,7099 (0,79); 1,7028 (0,88); 1,6896 (1,79); 1,6828 (1,87); 1,6685 (1,76); 1,6618 (1,7); 1,64 (0,77); 1,6414 (0,69); -0,0001 (5,97)

La intensidad de las señales agudas se corrige con la altura de las señales en un ejemplo impreso de un espectro de RMN en cm y muestra las relaciones reales de las intensidades de señal. En señales anchas pueden mostrar varios picos o la mitad de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal intensiva en el espectro.

5 Las listas de los picos de RMN ^1H son similares a los diagramas de RMN ^1H clásicos y contienen por tanto normalmente todos los picos que se citan en una interpretación de RMN clásica.

Adicionalmente estas pueden mostrar como en diagramas de RMN ^1H clásicos señales de disolvente, señales de estereoisómeros de compuestos diana, que son igualmente objeto de la invención, y/o picos de impurezas.

En las indicaciones de señales del compuesto en el intervalo delta de disolventes y/o agua se encuentran en nuestras listas de RMN ^1H el pico de disolvente habitual.

10 Ejemplos de aplicación

Ejemplo A

Ensayo de *Phytophthora* (tomate) / protector

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona
24,5 partes en peso de dimetilacetamida

15 Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso de principio activo con la cantidad indicada de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

20 Para el ensayo de la actividad protectora se pulverizan plantas con el preparado de principio activo en la cantidad de aplicación indicada. Tras secado de la capa de pulverización se inoculan las plantas con una suspensión acuosa de esporas de *Phytophthora infestans*. Se mantienen luego las plantas en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y 100 % de humedad relativa.

25 3 días después de la inoculación se realiza la valoración. A este respecto 0 % significa un grado de efecto que correspondía al del control, mientras que un grado de efecto de 100 % significa que no se observa infestación alguna.

En este ensayo los siguientes compuestos de acuerdo con la invención muestran con una concentración de principio activo de 10 ppm un grado de efecto de 70 % o más 1-1 (95 %), 1-2 (99 %), 1-3 (100 %), 1-5 (93 %), 1-6 (94 %), 1-7 (97 %), 1-8 (97 %), 1-9 (96 %), 1-10 (97 %), 1-14 (98 %), 1-15 (95 %), 1-19 (96 %), 1-20 (95 %), 1-21 (98 %), 1-22 (98 %), 1-23 (97 %), 1-25 (95 %), 1-26 (97 %), 1-35 (88 %), 1-39 (99 %), 1-40 (95 %), 1-41 (94 %), 1-42 (94 %).

30 Ejemplo B

Ensayo de *Plasmopara* (vid) / protector

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona
24,5 partes en peso de dimetilacetamida
Emulsionante: 1 parte en peso de alquil-aril-poliglicoléter

35 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso de principio activo con la cantidad indicada de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

40 Para el ensayo de la actividad protectora se pulverizan plantas jóvenes con el preparado de principio activo a la cantidad de aplicación indicada. Tras secado de la capa de pulverización se inoculan plantas con una suspensión de esporas acuosa de *Plasmopara viticola* y se mantienen 1 día en una cabina de incubación a aproximadamente 20 °C y 100 % de humedad relativa. A continuación se disponen las plantas durante 4 días en el invernadero a aproximadamente 21 °C y aproximadamente 90 % de humedad. Las plantas se humedecen luego y se disponen 1 día en una cabina de incubación.

45 6 días después de la inoculación se realiza la valoración. A este respecto 0 % significa un grado de efecto que correspondía al del control, mientras que un grado de efecto de 100 % significa que no se observa infestación alguna.

En este ensayo los siguientes compuestos de acuerdo con la invención muestran con una concentración de principio activo de 10 ppm un grado de efecto de 70 % o más: 1-1 (100 %), 1-2 (100 %), 1-3 (100 %), 1-4 (100 %), 1-5 (97 %), 1-6 (100 %), 1-7 (100 %), 1-8 (99 %), 1-9 (99 %), 1-10 (100 %), 1-14 (100 %), 1-15 (93 %), 1-19 (96 %), 1-20 (98 %), 1-21 (100 %), 1-22 (97 %), 1-23 (99 %), 1-25 (74 %), 1-26 (100 %), 1-39 (99 %), 1-40 (91 %), 1-41 (100 %), 1-42 (97 %).

Ejemplo C

Ensayo de *Peronospora* (semillas de colza) / tratamiento de semilla

El ensayo se llevó a cabo en condiciones de invernadero.

Para la preparación de un preparado de principio activo se disolvió el principio activo en N-metil-2-pirrolidona y se diluyó el concentrado con agua hasta la concentración deseada. Las semillas de colza tratadas con esta solución se sembraron en tiestos de 6*6 cm de tamaño, que se había rellenado a 4 cm de altura con una mezcla 1:1 de tierra para cultivo y arena tratados con vapor. Luego se retiraron las plantas a 10 °C.

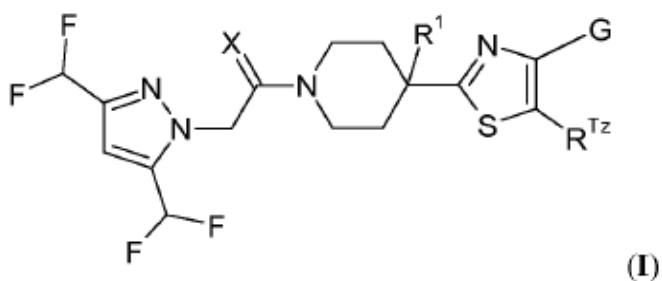
Después de 14 días se inocularon las plantas con una suspensión acuosa de esporas de *Peronospora brassicae*. A continuación se dispusieron las plantas durante 7 días en el invernadero a aproximadamente 15° C y 100 % de humedad.

La evaluación se realizó mediante valoración de las superficies de hoja infectadas por planta. A este respecto 0 % significa un grado de efecto que correspondía al del control, mientras que un grado de efecto de 100 % significa que no se observa infestación alguna.

En este ensayo los siguientes compuestos de acuerdo con la invención muestran con una concentración de principio activo de 50 g/dt un grado de efecto de 80 % o más: 1-1 (100 %), 1-6 (100 %), 1-7 (100 %).

REIVINDICACIONES

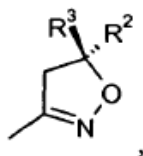
1. Compuestos de fórmula (I),



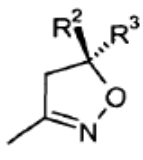
5 en la que los símbolos tienen los siguientes significados:

X representa oxígeno o azufre,

G representa para G1 =

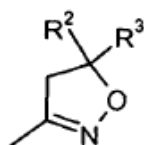


G2 =

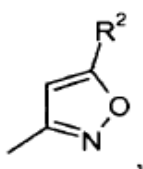


10

G3 =



o G4 =



15

R¹ representa hidrógeno o halógeno,

R² representa alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆

o

R² representa un cicloalquilo C₃-C₈, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los

sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

o

- 5 R² representa un cicloalqueno C₅-C₈ que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

o

- 10 R² representa un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

amino, halógeno, ciano, hidroxilo, SH, nitro, C(=O)H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquilo C₆-C₁₄-cicloalquilo, halocicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, cicloalqueno C₃-C₈, halocicloalqueno C₃-C₈, alcoxi C₂-C₆-alquilo, cicloalcoxi C₄-C₁₀-alquilo, alcoxi C₃-C₈-alcoxilalquilo, alquil C₂-C₆-tioalquilo, alquil C₂-C₆-sulfinilalquilo, alquil C₂-C₆-sulfonilalquilo, alquil C₂-C₆-aminoalquilo, dialquil C₃-C₈-aminoalquilo, haloalquil C₂-C₆-aminoalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-aminoalquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, cicloalquil C₄-C₈-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, cicloalcoxi C₄-C₈-carbonilo, cicloalquil C₅-C₁₀-alcoxicarbonilo, alquil C₂-C₆-aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, cicloalquil C₄-C₈-aminocarbonilo, haloalcoxi C₂-C₆-alquilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, cicloalquil C₄-C₁₀-alcoxi, alqueno C₂-C₆-oxi, haloalqueno C₂-C₆-oxi, alquino C₂-C₆-oxi, haloalquino C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₂-C₆-carboniloxi, haloalquil C₂-C₆-carboniloxi, cicloalquil C₄-C₈-carboniloxi, alquil C₃-C₆-carbonilalcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, cicloalquil C₃-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo, alquil C₁-C₆-sulfonilamino, haloalquil C₁-C₆-sulfonilamino o -LQ,

o

- 30 R² representa naftilo saturado o parcial o completamente insaturado, o indenilo, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, tri(alquil C₁-C₄)sililo, bencilo, fenilo, hidroxilo, SH, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆-oxi, alquino C₂-C₆-oxi, alquil C₁-C₆-tio o haloalquil C₁-C₆-tio,

- 35 o

R² representa un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

Sustituyentes en el carbono: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, SH, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, alcoxi C₂-C₄-alquilo, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₆-aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, hidroxilalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₂-C₆-carboniloxi, alquil C₂-C₆-carboniltio, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o -LQ,

- 45 Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, C(=O)H, C(=O)Me, C(=O)OMe, bencilo o fenilo,

o

- 50 R² y R³ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un sistema de anillo mono- o bicíclico, parcialmente saturado o insaturado, no sustituido o sustituido, de 5 a 12 miembros, que puede contener

hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en donde dos átomos de oxígeno no son adyacentes y se seleccionan posibles sustituyentes independientemente unos de otros de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, oxo, hidroxilo, bencilo o fenilo,

R³ representa hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃,

5 R^{Tz} representa halógeno o hidrógeno

L representa un enlace directo, -CH₂-, -(C=O)-, azufre u oxígeno,

Q representa un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

10 halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, SH, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₂-C₆-alquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, alquienil C₂-C₆-oxi, alquinil C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o fenilo,

15 o

Q representa un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

20 Sustituyentes en el carbono: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, SH, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, alcoxi C₂-C₄-alquilo, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₂-C₆-carboniloxi, alquil C₂-C₆-carboniltio, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o fenilo,

25 Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₄-sulfonilo, C(=O)H, C(=O)Me, C(=O)OMe o fenilo,

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

30 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en los que los símbolos tienen los siguientes significados,

X representa oxígeno,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

G representa G1, G3 y G4,

35 R² representa un cicloalquilo C₃-C₈ que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

40 R² representa además un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

45 amino, halógeno, ciano, hidroxilo, SH, nitro, C(=O)H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, halocicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, cicloalquil C₃-C₈, halocicloalquenilo C₃-C₈, alcoxi C₂-C₆-alquilo, cicloalcoxi C₄-C₁₀-alquilo, alcoxi C₃-C₈-alcoxialquilo, alquil C₂-C₆-tioalquilo, alquil C₂-C₆-sulfonilalquilo, alquil C₂-C₆-sulfonilalquilo, alquil C₂-C₆-aminoalquilo, dialquil C₃-C₈-aminoalquilo, haloalquil C₂-C₆-aminoalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-aminoalquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, cicloalquil C₄-C₈-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, cicloalcoxi C₄-C₈-carbonilo, cicloalquil C₅-

C₁₀-alcoxycarbonilo, alquil C₂-C₆-aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, cicloalquil C₄-C₈-aminocarbonilo, haloalcoxi C₂-C₆-alquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, cicloalquil C₄-C₁₀-alcoxi, alquenil C₂-C₆-oxi, haloalquenil C₂-C₆-oxi, alquini C₂-C₆-oxi, haloalquini C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₂-C₆-carboniloxi, haloalquil C₂-C₆-carboniloxi, cicloalquil C₄-C₈-carboniloxi, alquil C₃-C₆-carbonilalcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, cicloalquil C₃-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo, alquil C₁-C₆-sulfonilamino, haloalquil C₁-C₆-sulfonilamino o -LQ,

R² representa además un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

Sustituyentes en el carbono: halógeno, ciano, nitro, hidroxil, SH, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquini C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquini C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, cicloalquil C₆-C₁₄-cicloalquilo, alquil C₅-C₁₀-cicloalquilalquilo, alcoxi C₂-C₄-alquilo, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₆-aminocarbonilo, dialquil C₃-C₈-aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₂-C₆-carboniloxi, alquil C₂-C₆-carboniltio, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, tri(alquil C₁-C₄)sililo o -LQ,

Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquini C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquini C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₁₀-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₁₀-alquilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, C(=O)H, C(=O)Me, C(=O)OMe, bencilo o fenilo,

R³ representa hidrógeno, ciano o alquilo C₁-C₃,

L representa un enlace directo u oxígeno,

Q representa un fenilo, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

halógeno, ciano, hidroxil, nitro, SH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

Q representa además un resto heteroarilo de 5 o 6 miembros, que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

Sustituyentes en el carbono:

halógeno, ciano, hidroxil, nitro, SH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio o fenilo,

Sustituyentes en el nitrógeno: alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquini C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

3. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, en la que los símbolos tienen los siguientes significados,

G representa G3 y/o G4 y particularmente G3

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

4. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, en la que los símbolos tienen los siguientes significados,

R² representa un fenilo que puede contener hasta dos sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros de la siguiente lista:

amino, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquini C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquini C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₂-C₆-alquilo, alquil C₂-C₆-carbonilo, haloalquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, halocicloalcoxi C₃-C₈, alquenil C₂-C₆-oxi, alquini C₂-C₆-oxi, alcoxi C₂-C₆-alcoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, fenilo,

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 4, en la que

R^2 representa fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo, 2-hidroxifenilo, 2-nitrofenilo, 2-[(2-metoxietoxi)metil]fenilo, 2-[(etilsulfanil)metil]fenilo, 2-[(ciclopropilmetoxi)carbonil]fenilo, 2-(aliloxi)fenilo, 3-(but-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-(butoximetil)fenilo, 2-fluoro-6-formilfenilo, 2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenilo, 2-(2-metoxietoxi)fenilo, 2-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]fenilo, 3-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 4-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 3-formilfenilo, 2-(ciclohexilmetoxi)fenilo, 2-(pent-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-formilfenilo, 2-(ciclopropilcarbamoil)fenilo, 2-(but-2-in-1-iloxi)-6-fluorofenilo, 2-fluoro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-[(ciclohexilcarbonil)oxi]fenilo, 2-[(ciclopropilcarbonil)oxi]fenilo, 3-(pent-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-(but-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-[(3,3,3-trifluoropropanoil)oxi]fenilo, 2-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 2-etinilfenilo, 2-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 4-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 2-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 2-(metoxicarbonil)fenilo, 2-(clorometil)fenilo, 4-(pent-2-in-1-iloxi)fenilo, 4-(but-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-cloro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo, 2-cloro-6-(2-metoxietoxi)fenilo, 2-(aliloxi)-6-clorofenilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]fenilo, 2-[(etilsulfonil)metil]fenilo o 2-(hidroximetil)fenilo,

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

6. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, en la que

R^3 representa hidrógeno,

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

7. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, en la que

R^{Tz} representa hidrógeno,

así como sales, complejos de metal y N-óxidos de efecto agroquímico de los mismos.

8. Procedimiento para combatir hongos dañinos fitopatógenos, caracterizado porque se aplican compuestos de fórmula (I) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, sobre los hongos dañinos fitopatógenos y/o su hábitat.

9. Agentes para combatir hongos dañinos fitopatógenos, caracterizado por un contenido de al menos un compuesto de fórmula (I) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, además de diluyentes y/o sustancias tensioactivas.

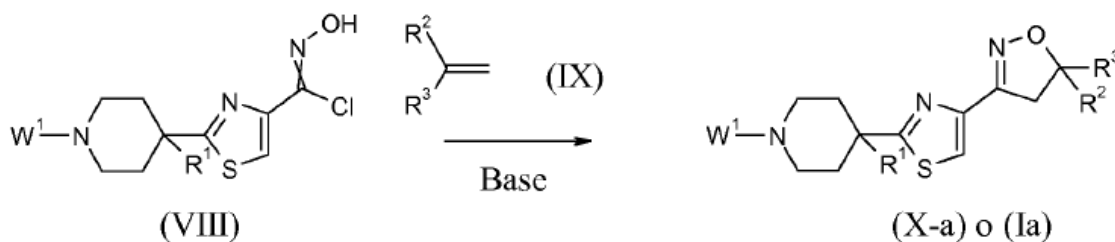
10. Uso de derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I), según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 para combatir hongos dañinos fitopatógenos.

11. Procedimiento para la preparación de agentes para combatir hongos dañinos fitopatógenos, caracterizado porque se mezclan derivados de bis(difluorometil)pirazol de fórmula (I) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 con diluyentes y/o sustancias tensioactivas.

12. Uso de compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento de plantas transgénicas.

13. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende al menos una de las siguientes etapas (E) a (J):

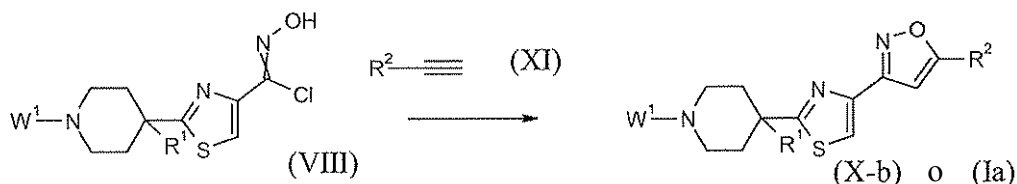
Etapla (E): cicloadición de un compuesto de fórmula general (VIII) con un compuesto de fórmula general (IX) dando compuestos de fórmula (X-a) o (Ia) en presencia de una base y dado el caso en presencia de un disolvente según el esquema de reacción siguiente (esquema 5):



W^1 representa acetilo, alcoxi C_1 - C_4 -carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo,

los restos R^1 , R^2 , R^3 tienen el mismo significado que los restos R^1 , R^2 , R^3 definidos en las reivindicaciones anteriores para la fórmula (I);

Etapa (F): cicloadición de un compuesto de fórmula general (VIII) con un compuesto de fórmula general (XI) dando compuestos de fórmula (X-b) o (Ia) en presencia de una base y dado el caso en presencia de un disolvente según el esquema de reacción siguiente (esquema 6):



W^1 representa acetilo, alcoxi C_1 - C_4 -carbonilo, bencilo, benciloxycarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo,

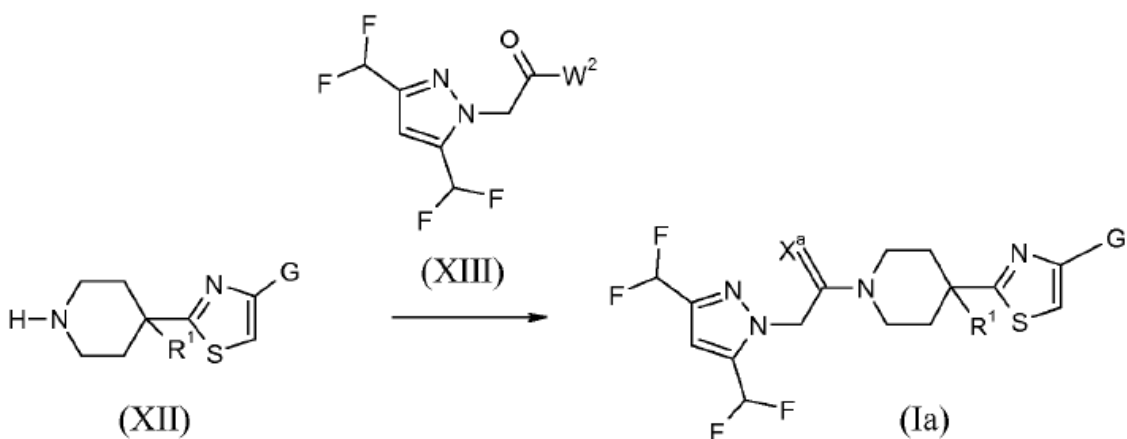
los restos R^1 , R^2 , R^3 tienen el mismo significado que los restos R^1 , R^2 , R^3 definidos en las reivindicaciones anteriores para la fórmula (I);

Etapa (G): separación del grupo protector de compuestos de fórmula general (X) para la obtención de compuestos de fórmula general (XII) según el esquema de reacción siguiente (esquema 7):



W^{1a} representa acetilo, alcoxi C_1 - C_4 -carbonilo, bencilo o benciloxycarbonilo, los restos R^1 , G tienen el mismo significado que los restos R^1 , G definidos en las reivindicaciones anteriores para la fórmula (I);

Etapa (H): reacción de acoplamiento de compuestos de fórmula general (XII) con un sustrato de fórmula general (XIII) para la obtención de compuestos de fórmula general (Ia) según el siguiente esquema de reacción (esquema 8):

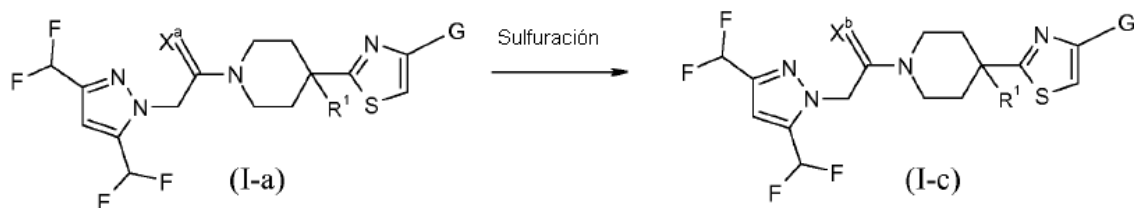


W^2 representa cloro u OH,

X^a representa oxígeno,

los restos R^1 , G tienen el mismo significado que los restos R^1 , G definidos en las reivindicaciones anteriores para la fórmula (I);

Etapa (I): sulfuración de compuestos según la fórmula general (I-a) para la obtención de compuestos de fórmula general (I-c) según el esquema de reacción siguiente (esquema 9):

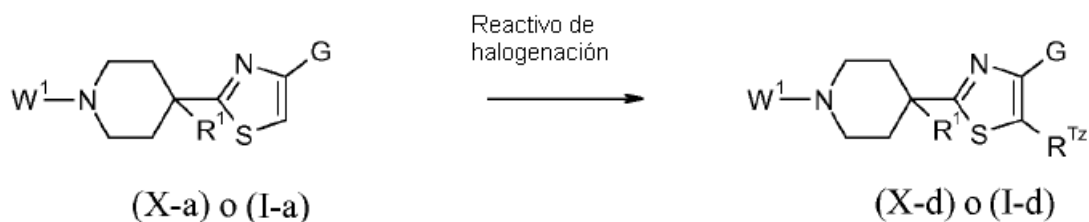


X^a representa oxígeno,

X^b representa azufre,

los restos R^1 , G tienen el mismo significado que los restos R^1 , G definidos en las reivindicaciones anteriores para la fórmula (I);

Etapa (J): halogenación de compuestos según la fórmula general (X-a) o (I-a) para la obtención de compuestos de fórmula general (X-d) o (I-d) según el siguiente esquema de reacción (esquema 10):



W^1 representa acetilo, alcoxi C_1 - C_4 -carbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo o [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetilo,

R^{Tz} representa un halógeno,

los restos R^1 , G tienen el mismo significado que los restos R^1 , G definidos en las reivindicaciones anteriores para la fórmula (I).