

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 578**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38 (2006.01)

A01N 43/10 (2006.01)

A01N 43/28 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2019 PCT/EP2019/067831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2020 WO20007905**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2019 E 19736664 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2023 EP 3818050**

54 Título: **Tiofenocarboxamidas sustituidas y análogos como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

05.07.2018 EP 18181930

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

14.09.2023

73 Titular/es:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:

BERNIER, DAVID;

BRUNET, STÉPHANE;

DUFOUR, JÉRÉMY;

KNOBLOCH, THOMAS;

NICOLAS, LIONEL y

TSUCHIYA, TOMOKI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 948 578 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

Tiofenocarboxamidas sustituidas y análogos como agentes antibacterianos

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a tieniloxazolonas y análogos de las mismas que se pueden utilizar para proteger plantas de enfermedades bacterianas, en particular causadas por bacterias que pertenecen al género *Xanthomonas*.

ANTECEDENTES

10 Las bacterias patógenas de las plantas pueden causar enfermedades graves que causan daños económicos en todo el mundo. Las bacterias que pertenecen al género *Xanthomonas* se encuentran entre las bacterias patógenas de las plantas que se consideran más devastadoras. Son los agentes causales de diversas enfermedades en diferentes plantas huésped con importancia agronómica. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen la mancha bacteriana (causada por *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*) que afecta al ají y al tomate, la pudrición negra de las crucíferas (causada por *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*) que afecta a todas las variedades de *Brassica* cultivadas (por ejemplo, repollitos de Bruselas, repollo, coliflor y brócoli), chancro de los cítricos (causado por *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*) que afecta a las especies de cítricos (lima, naranja, pummelo (*Citrus maxima*) o pomelo (*Citrus paradisi*)), bacteriosis vascular (causada por *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*) que afecta al arroz, mancha foliar bacteriana (causada por *Xanthomonas arboricola* pv. *pruni*) que afecta a las especies de *Prunus* (por ejemplo, damasco, ciruela, durazno), bacteriosis común (causada por *Xanthomonas phaseoli*) que afecta al poroto, bacteriosis vascular (o añublo bacteriano) de la mandioca (causado por *Xanthomonas axonopodis* pv. *manihotis*) que afecta a la mandioca y la mancha angular del algodono (causada por *Xanthomonas campestris* pv. *malvacearum*) que afecta al algodón.

25 Las enfermedades bacterianas de las plantas se pueden controlar de diferentes maneras, incluyendo principalmente el uso de variedades de plantas resistentes a las enfermedades y el uso de bactericidas (naturales o sintéticos). La crisis de resistencia a los antibióticos en la medicina y la aparición de algunos patógenos de plantas resistentes a los antibióticos han desencadenado el desarrollo de alternativas a los antibióticos para proteger su eficacia y ampliar el alcance de las soluciones de manejo de enfermedades. Por lo tanto, se han desarrollado productos que no actúan directamente sobre las bacterias patógenas, es decir, que no tienen un efecto antibiótico directo, pero que estimulan el propio sistema de defensa de las plantas. Estos productos son conocidos como activadores de defensa vegetal. Los ejemplos de activadores de defensa vegetal incluyen Acibenzolar-S-metilo (que se comercializa como Bion® y Actigard®), ácido 2, 6-dicloroisonicotínico, ácido β-aminobutírico, probenazol (Oryzmate®), ácido salicílico, riboflavina, prohexadiona-calcio, fosfonato de potasio, proteína de tipo Harpin (Messenger®) y jasmonato de metilo. Aunque se ha demostrado que muchos compuestos orgánicos e inorgánicos diferentes activan la resistencia inducida en las plantas, actualmente solo se comercializan unos pocos productos.

35 Por lo tanto, persiste la necesidad de proporcionar nuevos productos químicos y procedimientos que permitan controlar eficazmente las enfermedades bacterianas, en particular las enfermedades causadas por bacterias que pertenecen al género *Xanthomonas*, en dosis bajas, pero que no interactúen directamente con las bacterias para evitar el desarrollo de resistencia. Como los productos químicos no interactúan directamente con las bacterias, es poco probable que las mismas desarrollen resistencia a estos productos químicos.

Los inventores han demostrado que los nuevos productos químicos que pertenecen a la clase de las tieniloxazolonas ofrecen una solución al problema anterior.

40 Se sabe que algunas tieniloxazolonas son útiles para combatir enfermedades de las plantas. Por ejemplo, en WO2004/062361 se divulgan compuestos que son útiles para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos. Los mismos pueden ejercer su acción mediante un efecto directo sobre los microorganismos no deseados, pero también gracias a un efecto inductor de la resistencia en las plantas. WO2004/062361 también sugiere que estos compuestos podrían ser útiles para controlar enfermedades bacterianas, pero no provee ninguna evidencia de dicha actividad. Los inventores de la Presente descubrieron que estos compuestos son poco eficaces contra *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* en dosis bajas.

SUMARIO

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (III) que se describen en las reivindicaciones, así como con procedimientos e intermediarios para su preparación.

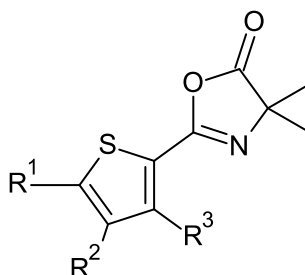
50 La presente invención también se relaciona con un procedimiento para controlar enfermedades bacterianas según se describe en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (III) como se muestra a continuación controlan eficazmente enfermedades causadas por bacterias del género *Xanthomonas* a dosis bajas (por ejemplo dosis bajas de 31 ppm)

pero sin exhibir acción bactericida directa.

De este modo, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (III):



(III)

5 en la que

R¹ y R² son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo.

La presente no abarca los compuestos que resultan de combinaciones que están en contra de las leyes naturales y que por lo tanto un especialista en la materia excluiría en base a su conocimiento. Por ejemplo, las estructuras cíclicas que tienen tres o más átomos de oxígeno adyacentes están excluidas.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (I) puede estar presente en forma de diferentes estereoisómeros. Estos estereoisómeros son, por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros o isómeros geométricos. De manera acorde, la invención abarca tanto los estereoisómeros puros como cualquier mezcla de estos isómeros. Cuando un compuesto puede estar presente en dos o más formas tautoméricas en equilibrio, debe considerarse que una referencia al compuesto por medio de una descripción tautomérica incluye todas las formas tautoméricas.

Cualquiera de los compuestos de la presente invención también puede existir en una o más formas isoméricas geométricas dependiendo del número de enlaces dobles en el compuesto. Los isómeros geométricos a razón de la naturaleza de sus sustituyentes en torno a una unión doble o un anillo pueden estar presente en forma *cis* (= *Z*-) o *trans* (= *E*-). Por consiguiente, la invención se relaciona igualmente con todos los isómeros geométricos y con todas las mezclas posibles, en todas las proporciones.

El compuesto de fórmula (III) de manera adecuada puede encontrarse en forma libre, forma de sal, forma de N-óxido o forma solvatada (por ejemplo hidratada).

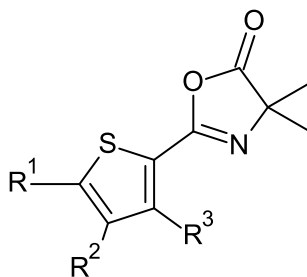
Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, el compuesto de fórmula (III) puede estar presente en forma del compuesto libre y/o una sal del mismo, como por ejemplo una sal con actividad agroquímica.

Las sales con actividad agroquímica incluyen sales de adición ácida de ácidos inorgánicos y orgánicos así como sales de bases estándar. Los ejemplos de ácidos inorgánicos son ácidos halhídricos, como por ejemplo fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno e ioduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y sales ácidas, como por ejemplo bisulfato de sodio y bisulfato de potasio. Los ácidos orgánicos útiles incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, carbónico ácido y ácidos alcanóicos como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, y también ácido glicólico, ácido tiociánico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido oxálico, ácidos grasos monoinsaturados o diinsaturados que tienen entre 6 y 20 átomos de carbono, monoésteres alquilsulfúricos, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificado que tienen entre 1 y 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (radicales aromáticos, como por ejemplo fenilo y naftilo, que tienen uno o dos grupos ácido sulfónico), ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen entre 1 y 20 átomos de carbono), ácidos arilfosfónicos o ácidos arildifosfónicos (radicales aromáticos, como por ejemplo fenilo y naftilo, que tienen uno o dos radicales ácido fosfónico), donde los radicales alquilo y arilo pueden tener sustituyentes adicionales, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, etc.

Los solvatos de los compuestos de fórmula (III) o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con disolventes.

Los compuestos de fórmula (III) pueden existir en múltiples formas cristalinas y/o amorfas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas no solvatadas, solvatos e hidratos.

En algunas formas de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (III):



(III)

en la que

- 5 R¹ y R² son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un metilo.

En algunas formas de realización, compuestos de acuerdo con la presente invención son compuestos de la fórmula (III) divulgados precedentemente, en la que R^3 es diferente de R^1 y R^2 .

La presente invención se relaciona con cualquiera de los compuestos que se divulgan en la Tabla III.1.

- 10 Los compuestos de fórmula (III) pueden usarse para controlar enfermedades bacterianas, en particular para controlar enfermedades causadas por bacterias que pertenecen al género *Xanthomonas*.

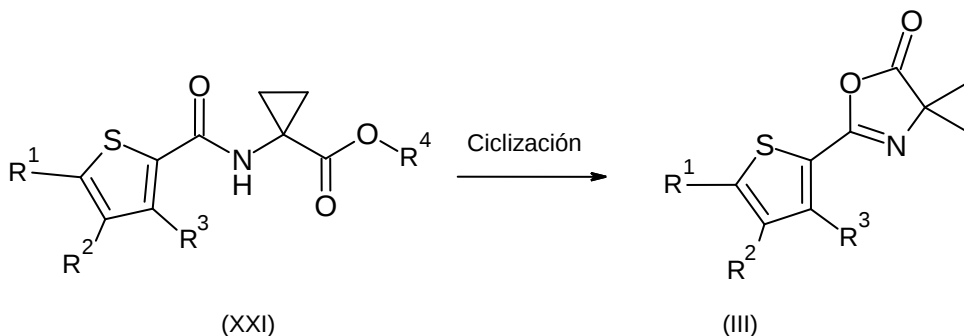
Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III)

La presente invención también se relaciona con procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula (III). Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por diversas rutas análogamente a procedimientos conocidos (véase referencias), y por medio de uno o más de las siguientes rutas sintéticas descritas en la presente a continuación y en la parte experimental.

Salvo que se indique lo contrario, en la sección siguiente, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que los provistos precedentemente para los compuestos de fórmula (III).

Procedimiento A3

- 20 Los compuestos de la fórmula (III) definidos en la presente se pueden preparar mediante un procedimiento A3 a partir de un compuesto de la fórmula (XXI) en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o uno de sus sales mediante una reacción de ciclización que se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



25 Procedimiento A3

El Procedimiento A3 se puede realizar como se describe en el *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 25(1), 209-215; 1988; WO 2007003536.

El Procedimiento A3 se puede realizar, si fuera apropiado, en la presencia de un ácido de Brønsted adecuado, un ácido de Lewis u otro agente de condensación, si fuera apropiado, en la presencia de un conector ácido y, si fuera apropiado, en la presencia de un disolvente.

Los ácidos de Lewis adecuados para llevar a cabo el procedimiento A3 pueden ser los ácidos de Lewis inorgánicos y orgánicos que son convencionales para tales reacciones. Preferiblemente se prefiere utilizar haluros de metales, tales

como aluminio(III), cloruro de hierro(III), cloruro de zinc(II), tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro; triflatos, tal como triflato de escandio(III), triflato de bismuto(III) o triflato de iterbio(III) y también yodo.

Los ácidos de Brønsted adecuados para llevar a cabo el procedimiento A3 pueden ser los ácidos de Brønsted inorgánicos y orgánicos que son convencionales para tales reacciones. Preferiblemente se prefiere utilizar haluros de hidrógeno, tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos tal como ácido *p*-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico y también ácido polifosfórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, bisulfito de potasio, ácido trifluoroacético o ácido acético.

Otros agentes de condensación adecuados se pueden seleccionar del la lista no taxativa que consiste en formadores de halogenuros ácidos, como por ejemplo fosgeno, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, óxido de tricloruro fosforoso, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo; formadores de anhídridos, como por ejemplo cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isobutilo o cloruro de metansulfonilo; anhídridos, como por ejemplo anhídrido trifluoroacético o anhídrido acético; carbodiimidas, como por ejemplo N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) u otros agentes de condensación estándar, como por ejemplo pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio (HATU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxil)dimetilamino-morfolino-carbenio, N,N'-carbonil-diimidazol, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), trifenilfosfina/tetraclorometano, hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidinfosfonio (PyBroP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC) y anhídrido propanfosfónico (T3P).

Los agentes de unión a ácido adecuados para realizar el procedimiento A3 de acuerdo con la invención son, en cada caso, todas las bases inorgánicas y orgánicas estándar usadas para dichas reacciones. Se prefieren los carbonatos de metales alcalinos, como por ejemplo carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetatos de metales alcalinotérreos, como por ejemplo acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio y también aminas terciarias, como por ejemplo trimetilamina, trietilamina, diisopropiltilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiridin-4-amina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU), o bases aromáticas como por ejemplo piridina.

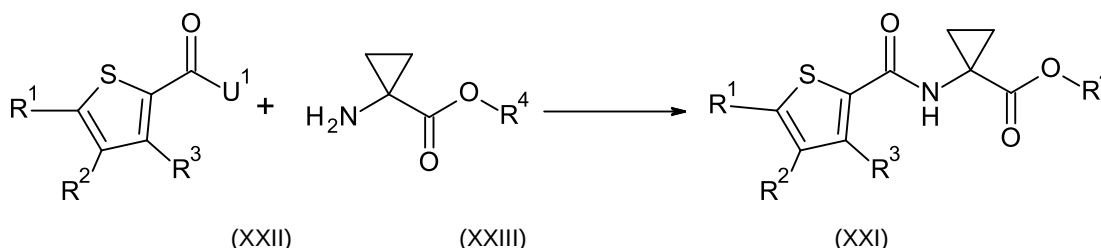
Los disolventes adecuados para realizar el procedimiento A3 no se encuentran particularmente limitados. Pueden ser disolventes orgánicos inertes estándar en la medida en que al disolver el compuesto no reaccionen con el mismo o exhiban cualquier interacción particular con el mismo. Se prefiere el uso de hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos opcionalmente halogenados, como por ejemplo éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, decalina, ISOPAR™ E o ISOPAR™ G, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano o tricloroetano; éteres, como por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico *ter*-butílico, éter metílico *ter*-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, como por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo, *n*- o *iso*-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida hexametilfosfórica; ureas, como por ejemplo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; ésteres, como por ejemplo acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, como por ejemplo dimetilsulfóxido, o sulfonas, como por ejemplo sulfolano; y mezclas de los mismos.

El Procedimiento A3 se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte. Al realizar el procedimiento A3, se pueden emplear entre 0,01 y 5 por ciento molar de un ácido adecuado o un agente de condensación por mol de un compuesto de la fórmula (XXI) y entre 0,01 y 5 moles de un agente de unión ácido por mol de un compuesto de la fórmula (XXI). Los componentes de reacción también se pueden emplear en otras relaciones. El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (XXI) en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XXI), en la que R⁴ representa un alquilo C₁-C₆ mediante procedimientos bien conocidos tal como una hidrólisis básica.

Preparación de compuestos de la fórmula (XXI) – procedimiento P_{XXI}(1)

Los compuestos de la fórmula (XXI) en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ se pueden preparar mediante un procedimiento P_{XXI}(1) que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXII) con un compuesto de la fórmula (XXIII) o una de sus sales como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



Procedimiento P_{XXI}(1)

en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ y U¹ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆.

Cuando U¹ representa un grupo hidroxilo, el procedimiento P_{XXI}(1) de acuerdo con la presente invención de manera ventajosa se realiza en presencia de un agente de condensación. Los agentes de condensación adecuados pueden seleccionarse de la lista no limitante que consiste en formadores de halogenuro de ácido, como por ejemplo fosgeno, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, óxido de tricloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo; formadores de anhídrido, como por ejemplo cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isobutilo o cloruro de metansulfonilo; carbodiimidas, como por ejemplo N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) u otros agentes de condensación estándar, como por ejemplo pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio (HATU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio, N,N'-carbonil-diimidazol, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), trifenilfosfina/tetraclorometano, hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidinofosfonio (PyBroP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC) o anhídrido propanfosfónico (T3P).

Cuando U¹ representa un átomo de halógeno, el procedimiento P_{XXI}(1) de acuerdo con la presente invención se conduce ventajosamente en la presencia de un agente de unión ácido. Los agentes de unión a ácido adecuados para realizar el procedimiento P_{XXI}(1) de acuerdo con la invención son, en cada caso, todas las bases inorgánicas y orgánicas estándar usadas para dichas reacciones. Se prefieren los carbonatos de metales alcalinos, como por ejemplo carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetatos de metales alcalinotérreos, como por ejemplo acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio y también aminas terciarias, como por ejemplo trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiridin-4-amina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU), o bases aromáticas como por ejemplo piridina.

Cuando U¹ representa un grupo alcoxi C₁-C₆, el procedimiento P_{XXI}(1) de acuerdo con la presente invención puede realizarse con un exceso del componente amina, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis como por ejemplo trimetilaluminio.

De ser apropiado, el procedimiento P_{XXI}(1) puede realizarse en presencia de una base y, de ser apropiado, en presencia de un disolvente, preferiblemente bajo condiciones anhidras.

Los disolventes adecuados para realizar el procedimiento P_{XXI}(1) no se encuentran particularmente limitados. Pueden ser disolventes orgánicos inertes estándar en la medida en que al disolver el compuesto no reaccionen con el mismo o exhiban cualquier interacción particular con el mismo. Se prefiere el uso de hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos opcionalmente halogenados, como por ejemplo éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, decalina, ISOPARTM E o ISOPARTM G, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano o tricloroetano; éteres, como por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico *ter*-butílico, éter metílico *ter*-amílico, dioxano, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisól; nitrilos, como por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo, *n*- o *iso*-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida hexametilfosfórica; ureas, como por ejemplo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; ésteres, como por ejemplo acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, como por ejemplo dimetilsulfóxido, o sulfonas, como por ejemplo sulfolano; y mezclas de los mismos.

El Procedimiento P_{XXI}(1) se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte tal como una atmósfera argón o nitrógeno. Cuando se realiza el procedimiento P_{XXI}(1), puede usarse 1 mol o un exceso del compuesto de fórmula XXIII y entre 1 y 5 moles de base por mol de compuesto de fórmula XXIII. Los componentes de reacción también se pueden emplear en otras relaciones. El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (XXIII) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos.

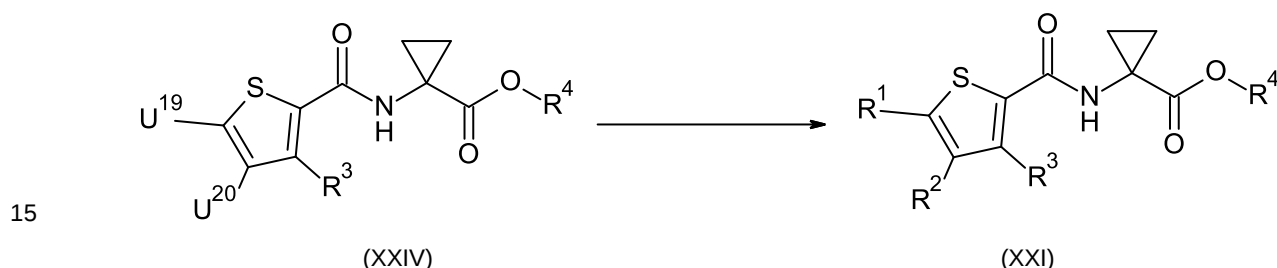
Los compuestos de fórmula (XXII) donde U^1 representa un grupo hidroxilo están disponibles comercialmente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII) donde U^1 representa un grupo alcoxi C_1-C_6 por procedimientos conocidos como por ejemplo hidrólisis básica o pueden prepararse por procedimientos conocidos (*Beilstein J. Org. Chem.* 2007, 3, N° 23).

- 5 Los compuestos de fórmula (XXII) donde U^1 representa un halógeno están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII) donde U^1 representa un grupo hidroxilo por procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (XXII) donde U^1 representa un grupo alcoxi C_1-C_6 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII) donde U^1 representa un grupo hidroxilo por procedimientos conocidos.

10 Preparación de compuestos de la fórmula (XXI) – procedimiento $P_{XXI}(2)$

Los compuestos de la fórmula (XXI) en la que R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 también se pueden preparar mediante un procedimiento $P_{XXI}(2)$ que comprende el paso de conducir una diazotación de un compuesto de la fórmula (XXIV) seguido por una sustitución aromática para proveer un compuesto de la fórmula (XXI) como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:

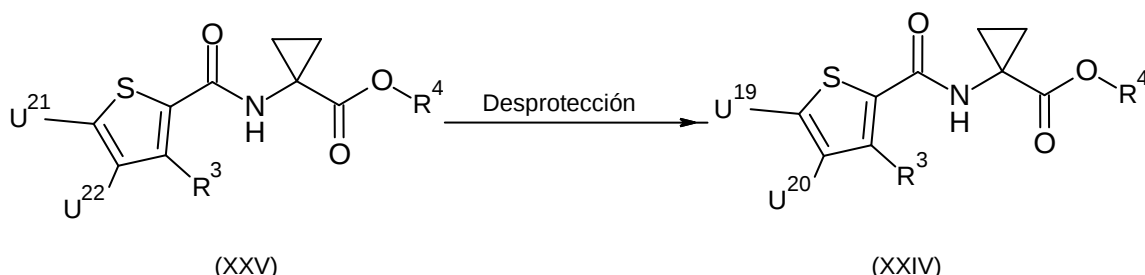


Procedimiento $P_{XXI}(2)$

- 20 en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , U^{19} es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo y U^{20} es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo siempre que por lo menos uno de U^{19} o U^{20} sea un grupo amino.

El procedimiento $P_{XXI}(2)$ puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos (*The Chemistry of diazonium and diazo groups*; Saul Patai; Wiley-Interscience; 1978; 288-280 y 645-657; *Account of Chemical Research* (2018), 51, 496 y referencias citadas en los mismos).

- 25 Los compuestos de la fórmula (XXIV) definidos en la presente se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende el paso de desproteger un compuesto de la fórmula (XXV) mediante una reacción de desprotección como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



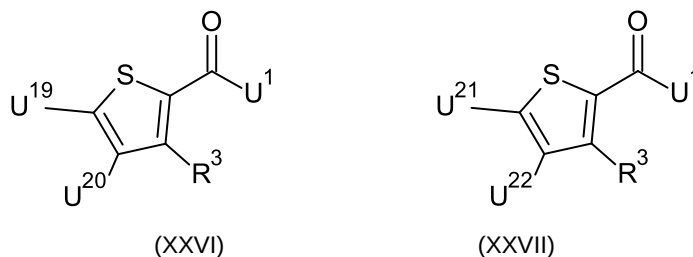
- 30 en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , U^{21} es un grupo amino protegido, un átomo de cloro o un átomo de bromo y U^{22} es un grupo amino protegido, un átomo de cloro o un átomo de bromo siempre que por lo menos uno de U^{21} o U^{22} sea un grupo amino protegido, U^{19} es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo y U^{20} es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo siempre que por lo menos uno de U^{19} o U^{20} sea un grupo amino.

- 35 Los ejemplos de grupos protectores del grupo amino incluyen un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo alilo, un alquilsulfonilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, un trifluorometilsulfonilo, un fenilsulfonilo no sustituido o sustituido, un alcoxi carbonilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, un benciloxicarbonilo no sustituido o sustituido, un aliloxicarbonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo.

El procedimiento de desprotección puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos para retirar grupos protectores (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; Peter G. M. Wuts; Wiley; quinta edición; 2014; 895-

1194). Por ejemplo, los grupos protectores *ter*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo pueden retirarse en un medio ácido (por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético). Los grupos protectores bencílicos pueden retirarse por hidrogenólisis con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo paladio sobre carbón activado). El grupo trifluoroacetilo puede retirarse en un medio básico (por ejemplo con carbonato de potasio o hidróxido de litio).

- 5 Los compuestos de la fórmula (XXIV) también se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XXVI) y los compuestos de la fórmula (XXV) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXVII) con un compuesto de la fórmula (XXIII) en las condiciones que se describieron con relación al procedimiento $P_{XXI}(1)$:

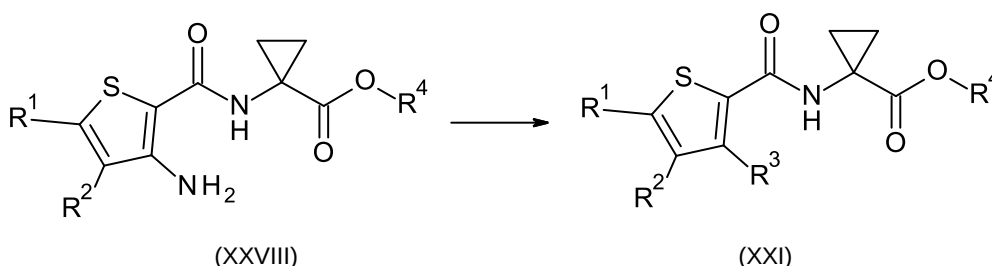


- 10 en el que U^{19} , U^{20} , U^{21} y U^{22} son como se definen en la presente, U^1 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 .

Los compuestos de fórmula (XXVI) y los compuestos de fórmula (XXVII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos conocidos bajo condiciones de reacción similares a las descritas para preparar los compuestos de fórmula (XXII).

- 15 Preparación de compuestos de la fórmula (XXI) – procedimiento $P_{XXI}(3)$

Los compuestos de la fórmula (XXI) también se pueden preparar mediante un procedimiento $P_{XXI}(3)$ a partir de un compuesto de la fórmula (XXVIII) como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:

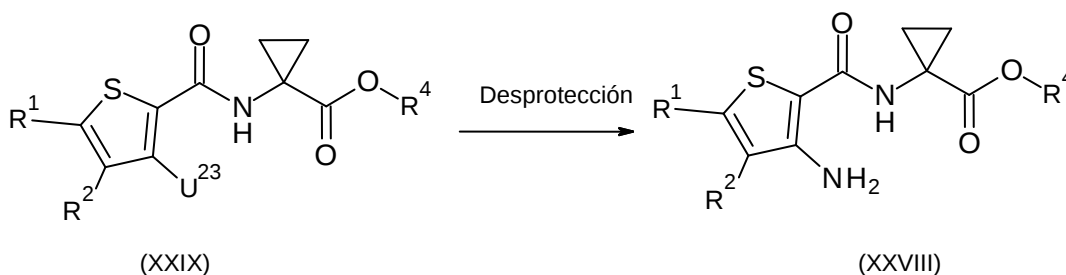


- 20 Procedimiento $P_{XXI}(3)$

en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , R^3 es diferente de R^1 y R^2 y es un átomo de flúor o un átomo de cloro.

El procedimiento $P_{XXI}(3)$ puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos (The Chemistry of diazonium and diazo groups; Saul Patai; Wiley-Interscience; 1978; 288-280 y 645-657; Account of Chemical Research (2018), 51, 496 y referencias citadas en los mismos).

- 25 Los compuestos de la fórmula (XXVIII) definidos en la presente se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende el paso de desproteger un compuesto de la fórmula (XXIX) mediante una reacción de desprotección como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:

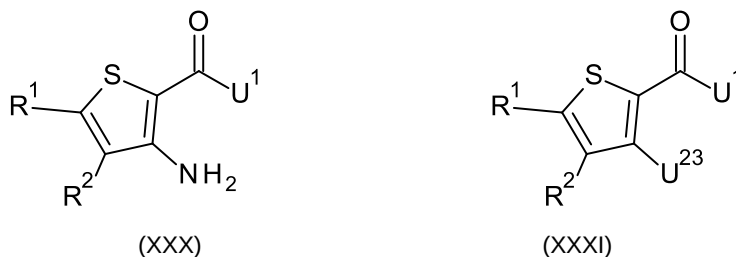


- 30 en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , U^{23} es un grupo amino protegido.

Los ejemplos de grupos protectores del grupo amino incluyen un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo alilo, un alquilsulfonilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, un trifluorometilsulfonilo, un fenilsulfonilo no sustituido o sustituido, un alcoxi carbonilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, un benciloxycarbonilo no sustituido o sustituido, un aliloxycarbonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo.

El procedimiento de desprotección puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos para retirar grupos protectores (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis; Peter G. M. Wuts; Wiley; quinta edición; 2014; 895-1194). Por ejemplo, los grupos protectores *ter*-butoxicarbonilo y benciloxycarbonilo pueden retirarse en un medio ácido (por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético). Los grupos protectores bencílicos pueden retirarse por hidrogenólisis con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo paladio sobre carbón activado). El grupo trifluoroacetilo puede retirarse en un medio básico (por ejemplo con carbonato de potasio o hidróxido de litio).

Los compuestos de la fórmula (XXVIII) también se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XXX) y los compuestos de la fórmula (XXIX) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XXXI) mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XXIII) en las condiciones que se describieron con relación al procedimiento P_{XXI}(1):

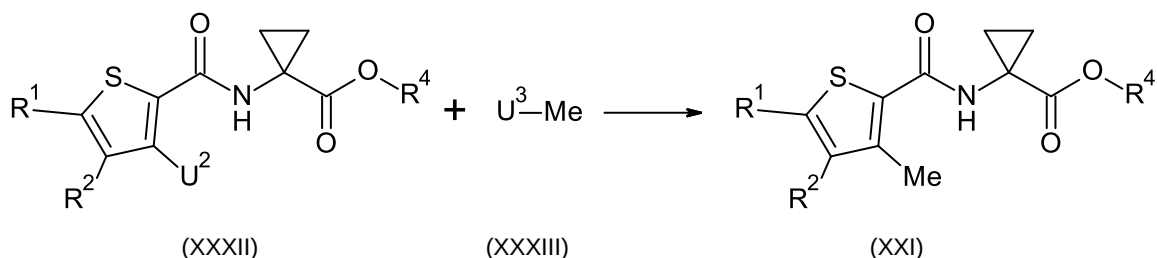


en el que U²³ es como se define en la presente y U¹ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆.

Los compuestos de fórmula (XXX) y los compuestos de fórmula (XXXI) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos conocidos bajo condiciones de reacción similares a las descritas para preparar los compuestos de fórmula (XXII).

Preparación de compuestos de la fórmula (XXI) – procedimiento P_{XXI}(4)

Los compuestos de la fórmula (XXI) en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ se pueden preparar mediante un procedimiento P_{XXI}(4) que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXXII) con un compuesto de la fórmula (XXXIII) o una de sus sales como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



Procedimiento P_{XXI}(4)

en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆, U² es un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesilato, un grupo tosilato o un grupo triflato y U³ es un derivado de boro tal como un ácido borónico, un derivado de un éster borónico, un derivado de trifluoroborato de potasio o un halogenometal que puede formar un complejo mediante 1 a 2 ligandos, tal como un halogenomagnesio o un halogenozinc.

El procedimiento P_{XXI}(4) se puede realizar en la presencia de un catalizador de un metal de transición tal como paladio y, si fuera apropiado, en la presencia de un ligando de fosfina o un ligando de carbeno N-heterocíclico, si fuera apropiado, en la presencia de una base y, si fuera apropiado, en la presencia de un disolvente de acuerdo con procedimientos conocidos (WO2012054721, Angewandte Chemie International Edition (2017), 56, 1581, Angewandte Chemie International Edition (2017), 56, 7078, y las referencias citadas en las mismas).

El Procedimiento P_{XXI}(4) se puede llevar a cabo en la presencia de un catalizador, tal como una sal o complejo de metales. Los derivados de metales adecuados para este propósito son catalizadores de metales de transición, tal como paladio. Las sales o complejos de metales adecuados para este propósito comprenden, por ejemplo, cloruro de paladio, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-

bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), bis(cinamil)diclorodipaladio(II), bis(alil)-diclorodipaladio(II) o [1,1'-bis(*ter*-butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II).

También se puede generar un complejo de paladio en la mezcla de reacción mediante la adición separada a la reacción de una sal de paladio y un ligando o sal, tal como trietilfosfina, tri-*ter*-butilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*ter*-butilfosfonio, triciclohexilfosfina, 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo, 2-(di-*ter*-butilfosfina)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfina)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-(*ter*-butilfosfina)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-*ter*-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2,6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxibifenilo, trifenilfosfina, tris-(*o*-tolil)fosfina, 3-(difenilfosfina)bencensulfonato de sodio, tris-2-(metoxi-fenil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 1,4-bis(difenilfosfina)butano, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, 1,4-bis(diciclohexilfosfina)butano, 1,2-bis(diciclohexilfosfina)-etano, 2-(diciclohexilfosfina)-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno, (R)-(-)-1-[(S)-2-difenilfosfina]ferrocenil]etildiciclohexilfosfina, tris-(2,4-*ter*-butil-fenil)fosfito, di(1-adamantil)-2-morfolinifenilfosfina o cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio.

También resulta ventajoso elegir un catalizador y/o ligando apropiado en catálogos comerciales, tal como "Metal Catalysts for Organic Synthesis" by Strem Chemicals o "Phosphorous Ligands and Compounds" de Strem Chemicals.

[0065] Las bases adecuadas para llevar a cabo el procedimiento P_{XXI}(4) pueden ser las bases inorgánicas y orgánicas que son convencionales para tales reacciones. Se prefiere el uso de hidróxidos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos, como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio u otros derivados de hidróxido de amonio; fluoruros de metales alcalinotérreos, metales alcalinos o amonio como por ejemplo fluoruro de potasio, fluoruro de cesio o fluoruro de tetrabutilamonio; carbonatos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos, como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio o carbonato de cesio; acetatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, como por ejemplo acetato de sodio, acetato de litio, acetato de potasio o acetato de calcio; fosfatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, como por ejemplo fosfato de tripotasio alcalino; alcoholatos de metales alcalinos, como por ejemplo *ter*-butóxido de potasio o *ter*-butóxido de sodio; aminas terciarias, como por ejemplo trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-diciclohexilmetilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU); y también bases aromáticas, como por ejemplo piridina, picolinas, lutidinas o colidinas.

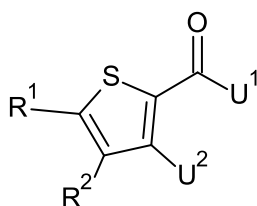
Los disolventes adecuados para llevar a cabo el procedimiento P_{XXI}(4) pueden ser disolventes orgánicos inertes convencionales. Preferiblemente se prefieren utilizar hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos que opcionalmente pueden comprender un átomo de halógeno, tal como éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano; éteres, tal como dietil éter, diisopropil éter, metil *ter*-butil éter, metil *ter*-amil éter, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, *n*-o *iso*-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida hexametilfosfórica; ureas, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; ésteres, tal como acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido, o sulfonas, tal como sulfolano; y una mezcla de los mismos.

También puede ser ventajoso llevar a cabo el procedimiento P_{XXI}(4) con un cosolvente tal como agua o un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol o *ter*-butanol.

El Procedimiento P_{XXI}(4) se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte tal como una atmósfera argón o nitrógeno. Cuando se lleva a cabo el procedimiento P_{XXI}(4), se puede emplear 1 mol o un exceso del compuesto de la fórmula (XXXIII) y entre 1 y 5 moles de una base y entre 0,01 y 20 por ciento molar de un complejo de paladio por mol del compuesto de la fórmula (XXXII). Los componentes de reacción también se pueden emplear en otras relaciones. El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (XXXIII) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos.

Los compuestos de fórmula (XXXII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIV) con un compuesto de fórmula (XXIII) bajo las condiciones descritas para el procedimiento P_{XXI}(1):



(XXXIV)

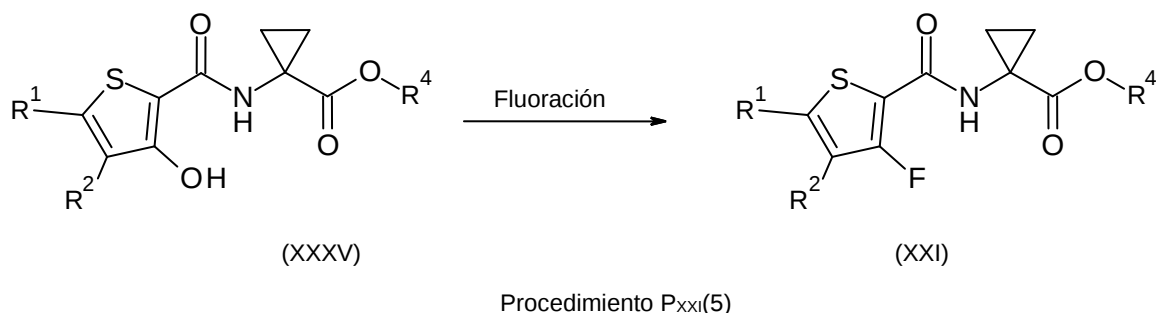
donde U^2 y U^1 son como se definen en la presente.

Los compuestos de fórmula (XXXIV) donde U^2 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos conocidos bajo condiciones de reacción similares a las divulgadas para preparar los compuestos de fórmula (XXII).

- 5 Los compuestos de fórmula (XXXIV) donde U^2 es un grupo mesilato, un grupo tosilato o un grupo triflato pueden prepararse por procedimientos conocidos a partir del compuesto correspondiente que tiene un grupo hidroxilo en la posición U_2 .

Preparación de compuestos de la fórmula (XXI) – procedimiento $P_{XXI}(5)$

- 10 Los compuestos de la fórmula (XXI) en la que R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 se pueden preparar mediante un procedimiento $P_{XXI}(5)$ con una reacción de fluoración como se ilustra en el siguiente esquema:



en el que R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 .

- 15 El Procedimiento $P_{XXI}(5)$ se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos (Journal of the American Chemical Society 2011, 133, 11482 y Organic Process Research & Development 2014, 18, 1041).

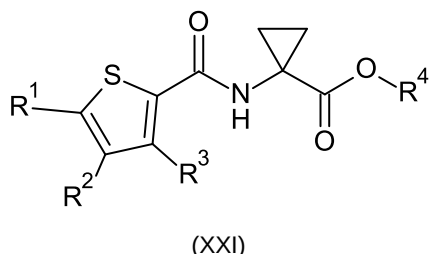
- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se describieron precedentemente. Se comprenderá, no obstante, que en base al conocimiento general y las publicaciones disponibles, el especialista podrá adaptar estos procedimientos de acuerdo con las especificaciones de cada uno de los compuestos de acuerdo con la invención que se desea sintetizar.
- 20

Los intermediarios divulgados en la presente pueden ser eficaces en el control de bacterias y/u hongos.

Intermediarios para la preparación de compuestos de fórmula (III)

- La presente invención también se relaciona con los intermediarios para la preparación de los compuestos de la fórmula (III). Salvo que se indique lo contrario, en la sección siguiente, R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que los provistos precedentemente para los compuestos de fórmula (III).
- 25

Se proveen compuestos de la fórmula (XXI):

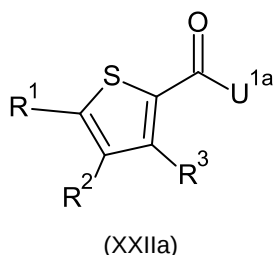


en la que

- 30 R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo; y R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 .

Se proveen compuestos de fórmula (XXIIa):



en la que

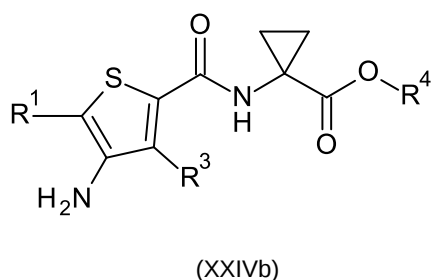
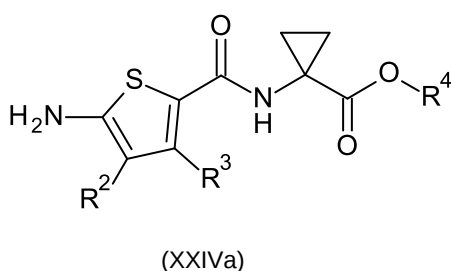
R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

- 5 R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo; y siempre que R^3 no es un átomo de cloro cuando R^1 y R^2 son átomos de cloro;

U^{1a} es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1 - C_6 , con la condición de que el compuesto de fórmula (XXIIa) no representa:

- 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxilato de metilo [2166596-88-7],
- ácido 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxílico [2166596-87-6],
- 10 - 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxílico de etilo [2260624-98-2],
- ácido 4,5-dibromo-3-fluorotiofen-2-carboxílico [1628447-64-2],
- 4,5-dibromo-3-clorotiofen-2-carboxilato de metilo [1501789-47-4],
- ácido 4,5-dibromo-3-yodotiofen-2-carboxílico [854626-46-3],
- ácido 4,5-dibromo-3-clorotiofen-2-carboxílico [503308-99-4],
- 15 - 4,5-dibromo-3-clorotiofen-2-carboxilato de etilo [503308-98-3],
- 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxílico de metilo [395664-58-1],
- 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxilato de ter-butilo [62224-27-5],
- 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxilato de etilo [54113-44-9],
- ácido 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxílico [53317-05-8],
- 20 - 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxilato de metilo [24647-80-1],
- 4,5-dibromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de etilo [2088257-63-8],
- ácido 4,5-dicloro-3-metiltiofen-2-carboxílico [854626-34-9],
- ácido 4,5-dibromo-3-metiltiofen-2-carboxílico [854626-32-7],
- 4,5-dicloro-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo [854626-27-0], y
- 25 - 4,5-dibromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo [648412-53-7].

Compuestos de la fórmula (XXIVa) y (XXIVb):



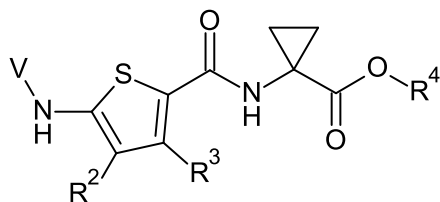
en la que

R¹ o R² es un átomo de bromo o un átomo de cloro;

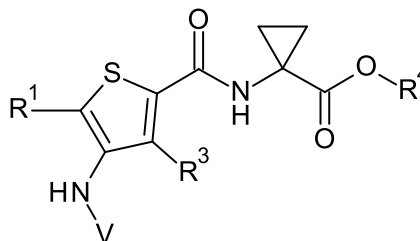
R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo; y

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

Se describen compuestos de la fórmula (XXVa) y (XXVb):



(XXVa)



(XXVb)

en la que

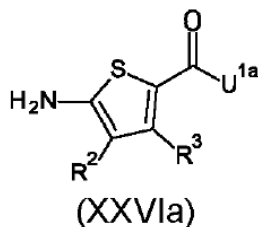
R¹ o R² es un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo;

10 R⁴ es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆;

V es un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo alilo, un alcoxi carbonilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, un benciloxycarbonilo no sustituido o sustituido, un aliloxycarbonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo.

Se proveen compuestos de la fórmula (XXVIa):



(XXVIa)

15 en la que

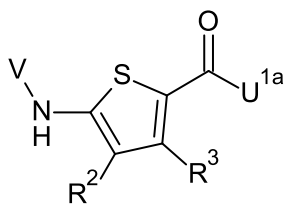
R¹ o R² es un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo;

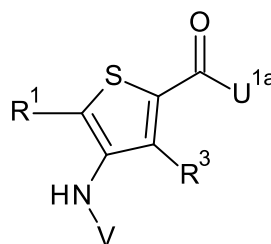
U^{1a} es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆, con la condición de que el compuesto de fórmula (XXVIa) no representa:

20 - 5-amino-4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de etilo [851443-15-7];

Se describen compuestos de la fórmula (XXVIIa) y (XXVIIb):



(XXVIIa)



(XXVIIb)

en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo;

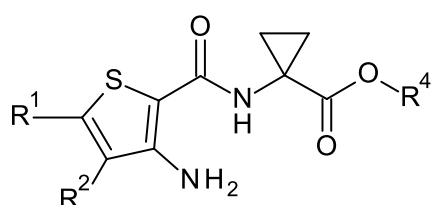
5 V es un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo alilo, un alcoxi carbonilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, un benciloxycarbonilo no sustituido o sustituido, un aliloxycarbonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo; y

U^{1a} es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 ,

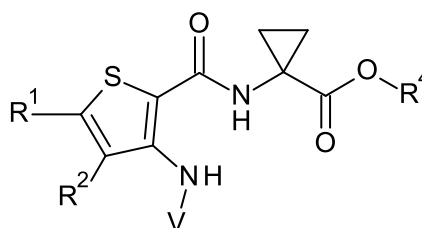
con la condición de que el compuesto de fórmula (XXVIIa) no representa:

- 5-acetamido-4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de etilo [851444-63-8].

Se describen compuestos de la fórmula (XXVIII) y (XXIXa):



(XXVIII)



(XXIXa)

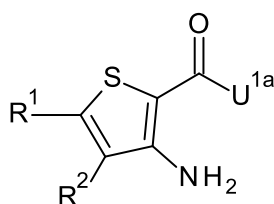
en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

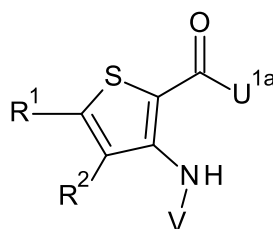
R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 ;

15 V es un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo alilo, un alcoxi carbonilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, un benciloxycarbonilo no sustituido o sustituido, un aliloxycarbonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo.

Se describen compuestos de la fórmula (XXXa) y (XXXIa):



(XXXa)



(XXXIa)

20 en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

V es un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo alilo, un alcoxi carbonilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, un benciloxycarbonilo no sustituido o sustituido, un aliloxycarbonilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo; y

U^{1a} es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 ,

25 con la condición de que el compuesto de fórmula (XXXa) no representa:

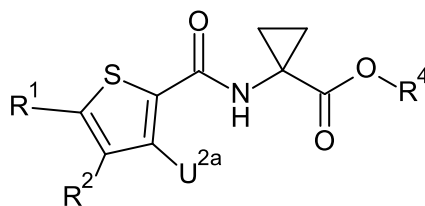
- 3-amino-4,5-diclorotiofen-2-carboxilato de metilo [1621488-35-4], y siempre que el compuesto de la fórmula (XXXIa) no represente:

- ácido 3-acetamido-4,5-diclorotiofen-2-carboxílico [2090448-72-7],

- 3-acetamido-4,5-diclorotiofen-2-carboxilato de metilo [632356-39-9], y

- 4,5-dicloro-3-[(metoxicarbonil)amino]tiofen-2-carboxilato de metilo [35707-28-9].

Se describen compuestos de la fórmula (XXXIIa):



(XXXIIa)

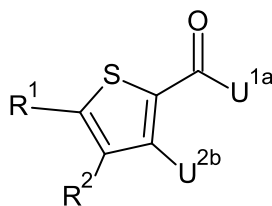
5 en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 ; y

U^{2a} es un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesilato, un grupo tosilato o un grupo triflato, siempre que cuando R^1 y R^2 son átomos de bromo, U^{2a} no es un átomo de bromo.

10 Se describen compuestos de la fórmula (XXXIVa):



(XXXIVa)

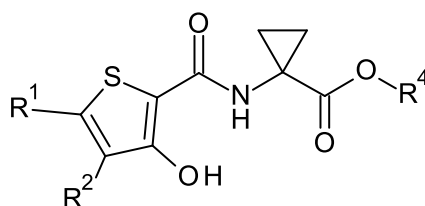
en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

15 U^{2b} es un grupo mesilato, un grupo tosilato o un grupo triflato; y

U^{1a} es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 .

Se proveen compuestos de la fórmula (XXXV):



(XXXV)

20 en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro; y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 .

Los intermediarios divulgados pueden ser eficaces en el control de bacterias y/u hongos.

Composiciones y formulaciones

25 La presente invención además se relaciona con una composición, en particular una composición para controlar enfermedades de las plantas ocasionadas por bacterias del género *Xanthomonas* que comprenden uno o más compuestos de la fórmula (III) como se revela precedentemente y cualesquier mezclas de los mismos.

La composición típicamente comprende al menos un compuesto de la fórmula (III) y al menos un auxiliar apropiado para uso agrícola, por ejemplo vehículo(s) y/o tensioactivos(s).

Un vehículo es una sustancia sólida o líquida, natural o sintética, orgánica o inorgánica, que es generalmente inerte. El vehículo generalmente mejora la aplicación de los compuestos, por ejemplo, a plantas, partes de plantas o semillas.

- 5 Los ejemplos de vehículos sólidos aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio, harinas minerales naturales, tales como caolines, arcillas, talco, tiza, cuarzo, atapulguita, montmorillonita y tierra diatomea, y harinas minerales sintéticas, tales como sílice, alúmina y silicatos finamente divididos. Los ejemplos de vehículos sólidos típicamente útiles para preparar gránulos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, rocas naturales trituradas y fraccionadas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, gránulos sintéticos de harinas orgánicas e
- 10 inorgánicas y gránulos de materiales orgánicos tales como papel, aserrín, cáscara de coco, mazorca de maíz y tallos de tabaco. Los ejemplos de vehículos líquidos apropiados incluyen, sin limitación, agua, disolventes orgánicos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen productos químicos orgánicos polares y no polares, por ejemplo de hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (tales como ciclohexano, parafinas, alquilbencenos, xileno, tolueno, alquilnaftalenos, hidrocarburos aromáticos clorados o alifáticos clorados tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno), alcoholes y polioles (los cuales puede también opcionalmente ser sustituidos,
- 15 eterificados y/o esterificados, tales como butanol o glicol), cetonas (tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona), ésteres (incluyendo grasas y aceites) y (poli)éteres, aminas no sustituidas y sustituidas, amidas (tales como dimetilformamida), lactamas (tales como N-alquilpirrolidonas) y lactonas, sulfonas y sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido). El vehículo también puede ser un extendedor gaseoso licuado, es decir un líquido que es gaseoso a temperatura estándar y bajo presión estándar, por ejemplo propelentes de aerosol tales como halohidrocarburos, butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono. La cantidad de vehículo típicamente oscila entre 1 y 99,99%, preferentemente entre 5 y 99,9%, más preferentemente entre 10 y 99,5%, y más preferentemente aún entre 20 y 99% en peso de la composición.
- 20

- 25 El tensioactivo puede ser un tensioactivo iónico (catiónico o aniónico) o no iónico, tal como emulsificante(s), espumante(s), dispersante(s), agentes(s) humectante(s) iónicos y no iónicos, y cualesquier mezclas de los mismos. Los ejemplos de tensioactivos apropiados incluyen, sin limitación, sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalensulfónico, policondensados de óxido de etileno y/o propileno con alcoholes grasos, ácidos grasos o aminas grasas (ésteres de polioxietileno ácido graso, éteres de polioxietileno alcohol graso, por ejemplo éteres de alquilarilpoliglicol), fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres sulfosuccínicos, derivados de taurina (preferentemente alquiltauratos), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polietoxilados, ésteres grasos de polioles y derivados de compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos, fosfatos (por ejemplo, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos) e hidrolizados de proteína, licores residuales de lignosulfito y metilcelulosa. Un tensioactivo se usa típicamente cuando los compuestos de la invención y/o el vehículo son insolubles en agua y la aplicación se hace con agua. Entonces, la cantidad de los agentes tensioactivos
- 30
- 35 típicamente varía en un rango de entre 5 y 40% en peso de la composición.

- Los ejemplos adicionales de auxiliares apropiados incluyen repelentes de agua, desecantes, aglutinantes (agentes adhesivos, de pegado, de fijación, tales como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o mallas, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo, fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas y fosfolípidos sintéticos, polivinilpirrolidona y tilosa), espesantes, estabilizantes (por ejemplo
- 40 estabilizantes en frío, conservantes, antioxidantes, estabilizantes a la luz, u otros agentes que mejoran la estabilidad química y/o física), tinturas o pigmentos (tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio y azul de Prusia; tinturas orgánicas, por ejemplo tinturas de alizarino, de azo y metal ftalocianina), antiespumantes (por ejemplo antiespumantes de silicona y estearato de magnesio), conservantes (por ejemplo diclorofeno y hemiformal de alcohol bencílico), espesantes secundarios (derivados de celulosa, derivados de ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y sílice finamente dividida), adhesivos, giberelinas y auxiliares de procedimiento, aceites minerales y vegetales, perfumes, ceras, nutrientes (incluyendo micronutrientes, tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc), coloides protectores, sustancias tixotrópicas, penetrantes, agentes secuestrantes y formadores de complejos.
- 45

- La selección de los auxiliares está relacionada con el modo previsto de aplicación del compuesto de la invención y/o de las propiedades físicas. Además, los auxiliares se pueden seleccionar para impartir propiedades particulares (propiedades técnicas, físicas y/o biológicas) a las composiciones o las formas de uso preparadas a partir de las mismas. La selección de los auxiliares permite diseñar las composiciones para necesidades específicas.
- 50

- La composición de la invención puede presentarse en cualquiera de las formas acostumbradas, tales como soluciones (por ejemplo soluciones acuosas), emulsiones, polvos humectables, suspensiones en agua o en aceite, polvos, polvillo, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos para aplicación al voleo, concentrados para
- 55 suspoemulsiones, productos naturales o sintéticos impregnados con el (los) compuesto(s) de la invención, fertilizantes y también microencapsulados en sustancias poliméricas. El (los) compuesto(s) de la invención se puede(n) presentar en forma de suspensión, emulsión o disueltos.

- La composición de la invención se puede proveer al usuario final como una formulación lista para usar, por ejemplo las composiciones se pueden aplicar directamente a las plantas o semillas mediante un dispositivo apropiado, tales como un
- 60 dispositivo de rociado o espolvoreado. De manera alternativa, las composiciones se pueden proveer al usuario final en forma de concentrados que deben ser diluidos antes de su uso, preferentemente con agua.

La composición de la invención puede prepararse de maneras convencionales, por ejemplo mezclando el (los) compuesto(s) de la invención con uno o más auxiliares apropiados, tal como se revela precedentemente.

La composición de acuerdo con la invención contiene generalmente entre 0,01 y 99% en peso, entre 0,05 y 98% en peso, preferentemente entre 0,1 y 95% en peso, más preferentemente entre 0,5 y 90% en peso, y más preferentemente aún entre 1 y 80% en peso del compuesto(s) de la invención. Es posible que una composición comprenda dos o más compuestos de la invención. En tal caso los rangos indicados se refieren a la cantidad total de compuestos de la presente invención.

Mezclas/Combinaciones

El (los) compuesto(s) y la composición de la invención se pueden mezclar con otros ingredientes activos como fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas, insecticidas, herbicidas, fertilizantes, reguladores del crecimiento, protectores y/o semioquímicos. Esto permite ampliar el espectro de actividad o para prevenir el desarrollo de resistencia. Los ejemplos de los fungicidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas y bactericidas conocidos se revelan en el Pesticide Manual, 17ª Edición.

Los ejemplos de fungicidas especialmente preferidos que podrían mezclarse con el (los) compuesto(s) y la composición de la invención son:

1) Inhibidores de la biosíntesis del ergosterol, por ejemplo (1.001) ciproconazol, (1.002) difenoconazol, (1.003) epoxiconazol, (1.004) fenhexamida, (1.005) fenpropimorf, (1.006) fenpirazamina, (1.008) fluquinconazol, (1.009) flutriafol, (1.010) imazalilo, (1.011) imazalil-sulfato, (1.012) ipconazol, (1.013) metconazol, (1.014) miclobutanilo, (1.015) paclobutrazol, (1.016) procloraz, (1.017) propiconazol, (1.018) protioconazol, (1.019) pirisoxazol, (1.020) espiroxamina, (1.021) tebuconazol, (1.022) tetraconazol, (1.023) triadimenol, (1.024) tridemorf, (1.025) triticonazol, (1.026) (1R,2S,5S)-5-(4-clorobencil)-2-(clorometil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-ciclopentanol, (1.027) (1S,2R,5R)-5-(4-clorobencil)-2-(clorometil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol, (1.028) (2R)-2-(1-clorociclopropil)-4-[(1R)-2,2-diclorociclopropil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (1.029) (2R)-2-(1-clorociclopropil)-4-[(1S)-2,2-diclorociclopropil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (1.030) (2R)-2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol, (1.031) (2S)-2-(1-clorociclopropil)-4-[(1R)-2,2-diclorociclopropil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (1.032) (2S)-2-(1-clorociclopropil)-4-[(1S)-2,2-diclorociclopropil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (1.033) (2S)-2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol, (1.034) (R)-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il](piridin-3-il)metanol, (1.035) (S)-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il](piridin-3-il)metanol, (1.036) [3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il](piridin-3-il)metanol, (1.037) 1-((2R,4S)-2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil-1H-1,2,4-triazol, (1.038) 1-((2S,4S)-2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil-1H-1,2,4-triazol, (1.039) 1-[[3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo tiocianato, (1.040) 1-[[rel(2R,3R)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo tiocianato, (1.041) 1-[[rel(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo tiocianato, (1.042) 2-[(2R,4R,5R)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.043) 2-[(2R,4R,5S)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.044) 2-[(2R,4S,5R)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.045) 2-[(2R,4S,5S)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.046) 2-[(2S,4R,5R)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.047) 2-[(2S,4R,5S)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.048) 2-[(2S,4S,5R)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.049) 2-[(2S,4S,5S)-1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.050) 2-[1-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,6,6-trimetilheptan-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.051) 2-[2-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)fenil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol, (1.052) 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (1.053) 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (1.054) 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-ol, (1.055) Mefentrifluconazol, (1.056) 2-[[3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.057) 2-[[rel(2R,3R)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.058) 2-[[rel(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, (1.059) 5-(4-clorobencil)-2-(clorometil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol, (1.060) 5-(alilsulfanil)-1-[[3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-1H-1,2,4-triazol, (1.061) 5-(alilsulfanil)-1-[[rel(2R,3R)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-1H-1,2,4-triazol, (1.062) 5-(alilsulfanil)-1-[[rel(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il]metil]-1H-1,2,4-triazol, (1.063) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]sulfanil]fenil)-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.064) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]sulfanil]fenil)-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.065) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]sulfanil]fenil)-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.066) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-(pentafluoroetoxi)fenil]sulfanil]fenil)-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.067) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)sulfanil]fenoxi]fenil]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.068) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenoxi]fenil]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.069) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-[(2,2,3,3-tetrafluoropropil)sulfanil]fenoxi]fenil]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.070) N'-(2,5-dimetil-4-[[3-[(pentafluoroetil)sulfanil]fenoxi]fenil]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.071) N'-(2,5-dimetil-4-fenoxifenil)-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.072) N'-(4-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfanil]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.073) N'-(4-[[3-[(difluorometil)sulfanil]fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.074) N'-[5-bromo-6-(2,3-dihidro-1H-

inden-2-iloxi)-2-metilpiridin-3-il]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.075) N'-{4-[(4,5-dicloro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.076) N'-{5-bromo-6-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-2-metilpiridin-3-il]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.077) N'-{5-bromo-6-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-2-metilpiridin-3-il]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.078) N'-{5-bromo-6-[(cis-4-isopropilciclohexil)oxi]-2-metilpiridin-3-il]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.079) N'-{5-bromo-6-[(trans-4-isopropilciclohexil)oxi]-2-metilpiridin-3-il]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.080) N'-{5-bromo-6-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-2-metilpiridin-3-il]-N-etil-N-metilimidoformamida, (1.081) Ipfenitruflucanazol.

2) Inhibidores de la cadena respiratoria en el complejo I o II, por ejemplo (2.001) benzovindiflupir, (2.002) bixafeno, (2.003) boscalid, (2.004) carboxina, (2.005) fluopiram, (2.006) flutolanil, (2.007) fluxapiraxad, (2.008) furametpir, (2.009) Isotetamida, (2.010) isopirazam (enantiómero antiepipimérico 1R,4S,9S), (2.011) isopirazam (enantiómero antiepipimérico 1S,4R,9R), (2.012) isopirazam (racemato antiepipimérico 1RS,4SR,9SR), (2.013) isopirazam (mezcla de racemato sin-epimérico 1RS,4SR,9RS y racemato antiepipimérico 1RS,4SR,9SR), (2.014) isopirazam (enantiómero sin-epimérico 1R,4S,9R), (2.015) isopirazam (enantiómero sin-epimérico 1S,4R,9S), (2.016) isopirazam (racemato sin-epimérico 1RS,4SR,9RS), (2.017) penflufen, (2.018) pentiopirad, (2.019) pidiflumetofeno, (2.020) piraziflumid, (2.021) sedaxano, (2.022) 1,3-dimetil-N-[(1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.023) 1,3-dimetil-N-[(3R)-1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.024) 1,3-dimetil-N-[(3S)-1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.025) 1-metil-3-(trifluorometil)-N-[2'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.026) 2-fluoro-6-(trifluorometil)-N-(1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)benzamida, (2.027) 3-(difluorometil)-1-metil-N-(1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.028) 3-(difluorometil)-1-metil-N-[(3R)-1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.029) 3-(difluorometil)-1-metil-N-[(3S)-1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.030) fluindapir, (2.031) 3-(difluorometil)-N-[(3R)-7-fluoro-1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.032) 3-(difluorometil)-N-[(3S)-7-fluoro-1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.033) 5,8-difluoro-N-[2-(2-fluoro-4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-fenil)etil]quinazolin-4-amina, (2.034) N-(2-ciclopentil-5-fluorobencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.035) N-(2-ter-butil-5-metilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.036) N-(2-ter-butylbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.037) N-(5-cloro-2-etilbencil)-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.038) isoflucipram, (2.039) N-[(1R,4S)-9-(diclorometilen)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.040) N-[(1S,4R)-9-(diclorometilen)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.041) N-[1-(2,4-diclorofenil)-1-metoxipropán-2-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.042) N-[2-cloro-6-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.043) N-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.044) N-[5-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.045) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-N-[5-metil-2-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.046) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-fluoro-6-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.047) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropil-5-metilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.048) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.049) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.050) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-isopropilbencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.051) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-4,5-dimetilbencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.052) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-5-fluorobencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.053) N-ciclopropil-3-(difluorometil)-N-(2-etil-5-metilbencil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.054) N-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-5-fluorobencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.055) N-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-5-metilbencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.056) N-ciclopropil-N-(2-ciclopropilbencil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, (2.057) pirapropoína.

3) Inhibidores de la cadena respiratoria en el complejo III, por ejemplo (3.001) ametoctradina, (3.002) amisulbrom, (3.003) azoxistrobina, (3.004) coumetoxistrobina, (3.005) coumoxistrobina, (3.006) ciazofamid, (3.007) dimoxistrobina, (3.008) enoxastrobina, (3.009) famoxadona, (3.010) fenamidona, (3.011) flufenoxistrobina, (3.012) fluoxastrobin, (3.013) kresoxim-metilo, (3.014) metominostrobin, (3.015) orisastrobina, (3.016) picoxistrobina, (3.017) piraclostrobina, (3.018) pirametostrobin, (3.019) piraxistrobina, (3.020) trifloxistrobina, (3.021) (2E)-2-{2-[[[(1E)-1-(3-[[[(E)-1-fluoro-2-fenilvinil]oxi]etiliden]amino]oxi]metil]fenil]-2-(metoxiimino)-N-metilacetamida, (3.022) (2E,3Z)-5-{[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]-2-(metoxiimino)-N,3-dimetilpent-3-enamida, (3.023) (2R)-2-{2-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida, (3.024) (2S)-2-{2-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida, (3.025) (3S,6S,7R,8R)-8-bencil-3-[[{3-[(isobutirilo)metoxi]-4-metoxipiridin-2-il]carbonil]amino]-6-metil-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-ilo 2-metilpropanoato, (3.026) mandestrobina, (3.027) N-(3-etil-3,5,5-trimetilciclohexil)-3-formamido-2-hidroxibenzamida, (3.028) (2E,3Z)-5-{[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]-2-(metoxiimino)-N,3-dimetilpent-3-enamida, (3.029) {5-[3-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il]-2-metilbencil}carbamato de metilo, (3.030) metiltetraprol, (3.031) florilpicoxamida.

4) Inhibidores de la mitosis y la división celular, por ejemplo (4.001) carbendazim, (4.002) dietofencarb, (4.003) etaboxam, (4.004) fluopicolida, (4.005) pencicurón, (4.006) tiabendazol, (4.007) tiofanato-metilo, (4.008) zoxamida, (4.009) 3-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenilpiridazina, (4.010) 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)-6-

- metilpiridazina, (4.011) 3-cloro-5-(6-cloropiridin-3-il)-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina, (4.012) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.013) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-bromo-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.014) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-bromofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.015) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.016) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-clorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.017) 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.018) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.019) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.020) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-clorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.021) 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.022) 4-(4-clorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-3,6-dimetilpiridazina, (4.023) N-(2-bromo-6-fluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.024) N-(2-bromofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, (4.025) N-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina.
- 5) Compuestos que tienen una acción multisitio, por ejemplo (5.001) mezcla bordeaux, (5.002) captafol, (5.003) captan, (5.004) clorotalonilo, (5.005) hidróxido de cobre, (5.006) naftenato de cobre, (5.007) óxido de cobre, (5.008) oxiclورو de cobre, (5.009) sulfato de cobre(2+), (5.010) ditianón, (5.011) dodina, (5.012) folpet, (5.013) mancozeb, (5.014) maneb, (5.015) metiram, (5.016) metiram zinc, (5.017) oxina-cobre, (5.018) propineb, (5.019) azufre y preparaciones de azufre incluyendo polisulfuro de calcio, (5.020) tiram, (5.021) zineb, (5.022) ziram, (5.023) 6-etil-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3',4':5,6][1,4]ditiino[2,3-c][1,2]tiazol-3-carbonitrilo.
- 6) Compuestos que inducen la defensa del huésped, por ejemplo (6.001) acibenzolar-S-metilo, (6.002) isotianilo, (6.003) probenazolo, (6.004) tiadinilo.
- 7) Inhibidores de la biosíntesis de aminoácidos y/o proteínas, por ejemplo (7.001) ciprodinilo, (7.002) kasugamicina, (7.003) clorhidrato de kasugamicina hidrato, (7.004) oxitetraciclina, (7.005) pirimetanilo, (7.006) 3-(5-fluoro-3,3,4,4-tetrametil-3,4-dihidroisouquinolina-1-il)quinolina.
- 8) Inhibidores de la producción de ATP, por ejemplo (8.001) siltiofam.
- 9) Inhibidores de la síntesis de la pared celular, por ejemplo (9.001) bentiavalicarb, (9.002) dimetomorf, (9.003) flumorf, (9.004) iprovalicarb, (9.005) mandipropamid, (9.006) pirimorf, (9.007) valifenalato, (9.008) (2E)-3-(4-ter-butilfenil)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona, (9.009) (2Z)-3-(4-ter-butilfenil)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona.
- 10) Inhibidores de la síntesis de lípidos y membranas, por ejemplo (10.001) propamocarb, (10.002) clorhidrato de propamocarb, (10.003) tolclofos-metilo.
- 11) Inhibidores de la biosíntesis de melanina, por ejemplo (11.001) triciclazol, (11.002) {3-metil-1-[(4-metilbenzoi)amino]butan-2-il}carbarnato de 2,2,2-trifluoroetil.
- 12) Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, por ejemplo (12.001) benalaxilo, (12.002) benalaxil-M (kiralaxilo), (12.003) metalaxilo, (12.004) metalaxil-M (mefenoxam).
- 13) Inhibidores de la transducción de señales, por ejemplo (13.001) fludioxonilo, (13.002) iprodiona, (13.003) procimidona, (13.004) proquinazid, (13.005) quinoxifeno, (13.006) vinclozolina.
- 14) Compuestos que actúan como desacomplante, por ejemplo (14.001) fluazinam, (14.002) meptildinocap.
- 15) Otros compuestos, por ejemplo (15.001) ácido abscísico, (15.002) bentiazol, (15.003) betoxazin, (15.004) capsimicina, (15.005) carvone, (15.006) quinometionato, (15.007) cufraneb, (15.008) ciflufenamida, (15.009) cimoxanilo, (15.010) ciprosulfamida, (15.011) flutianilo, (15.012) fosetil-aluminio, (15.013) fosetil-calcio, (15.014) fosetil-sodio, (15.015) isotiocianato de metilo, (15.016) metrafenona, (15.017) mildiomicina, (15.018) natamicina, (15.019) dimetilditiocarbarnato de níquel, (15.020) nitrotral-isopropilo, (15.021) oxamocarb, (15.022) Oxatiapirolina, (15.023) oxifentiina, (15.024) pentaclorofenol y sus sales, (15.025) ácido fosforoso y sus sales, (15.026) propamocarb-fosetilato, (15.027) piriofenona (clazafenona), (15.028) tebufloquina, (15.029) tecloftalam, (15.030) tolmanida, (15.031) 1-(4-{4-[(5R)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, (15.032) 1-(4-{4-[(5S)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, (15.033) 2-(6-bencilpiridin-2-il)quinazolina, (15.034) dipimetitrona, (15.035) 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, (15.036) 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, (15.037) 2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-[4-(4-{5-[2-fluoro-6-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona, (15.038) 2-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-metilpiperidin-2-il]quinazolina, (15.039) 2-[(5R)-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-clorofenilo metansulfonato, (15.040) metansulfonato de 2-[(5S)-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-clorofenilo, (15.041) 2-[2-[(7,8-difluoro-2-metilquinolin-3-il)oxi]fenil]propan-2-ol, (15.042) 2-[2-fluoro-6-[(8-fluoro-2-metilquinolin-3-il)oxi]fenil]propan-2-ol, (15.043) metansulfonato 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]-3-clorofenilo, (15.044) metansulfonato 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]fenilo, (15.045) 2-fenilfenol y sus sales, (15.046) 3-(4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina, (15.047) 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina, (15.048) 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (forma tautomérica: 4-amino-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona), (15.049) ácido 4-oxo-4-[(2-feniletil)amino]butanoico, (15.050) 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, (15.051) 5-cloro-N'-fenil-N'-(prop-2-in-1-il)tiofen-2-sulfonohidrazida, (15.052) 5-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]pirimidin-4-amina, (15.053) 5-fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]pirimidin-4-amina, (15.054) 9-fluoro-2,2-dimetil-5-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazepina, (15.055) {6-[[[(Z)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo, (15.056) (2Z)-3-amino-2-ciano-3-fenilacrilato de etilo, (15.057) ácido fenazin-1-carboxílico, (15.058) 3,4,5-trihidroxibenzoato de propilo, (15.059) quinolin-8-ol, (15.060) sulfato de quinolin-8-ol (2:1), (15.061) {6-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metileno]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de ter-butilo, (15.062) 5-fluoro-4-imino-3-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona, (15.063) aminopirifeno.

Todos los miembros de mezclado nombrado de las clases (1) a (15) descritos precedentemente pueden estar presentes en la forma del compuesto libre y/o, si sus grupos funcionales lo permiten, una sal agronómicamente aceptable de los mismos.

En algunas formas de realización, las combinaciones de compuestos comprenden los siguientes componentes:

(III.01) + (1.001), (III.01) + (1.002), (III.01) + (1.003), (III.01) + (1.004), (III.01) + (1.005), (III.01) + (1.006), (III.01) + (1.007), (III.01) + (1.008), (III.01) + (1.009), (III.01) + (1.010), (III.01) + (1.011), (III.01) + (1.012), (III.01) + (1.013), (III.01) + (1.014), (III.01) + (1.015), (III.01) + (1.016), (III.01) + (1.017), (III.01) + (1.018), (III.01) + (1.019), (III.01) + (1.020), (III.01) + (1.021), (III.01) + (1.022), (III.01) + (1.023), (III.01) + (1.024), (III.01) + (1.025), (III.01) + (1.026), (III.01) + (1.027), (III.01) + (1.028), (III.01) + (1.029), (III.01) + (1.030), (III.01) + (1.031), (III.01) + (1.032), (III.01) + (1.033), (III.01) + (1.034), (III.01) + (1.035), (III.01) + (1.036), (III.01) + (1.037), (III.01) + (1.038), (III.01) + (1.039), (III.01) + (1.040), (III.01) + (1.041), (III.01) + (1.042), (III.01) + (1.043), (III.01) + (1.044), (III.01) + (1.045), (III.01) + (1.046), (III.01) + (1.047), (III.01) + (1.048), (III.01) + (1.049), (III.01) + (1.050), (III.01) + (1.051), (III.01) + (1.052), (III.01) + (1.053), (III.01) + (1.054), (III.01) + (1.055), (III.01) + (1.056), (III.01) + (1.057), (III.01) + (1.058), (III.01) + (1.059), (III.01) + (1.060), (III.01) + (1.061), (III.01) + (1.062), (III.01) + (1.063), (III.01) + (1.064), (III.01) + (1.065), (III.01) + (1.066), (III.01) + (1.067), (III.01) + (1.068), (III.01) + (1.069), (III.01) + (1.070), (III.01) + (1.071), (III.01) + (1.072), (III.01) + (1.073), (III.01) + (1.074), (III.01) + (1.075), (III.01) + (1.076), (III.01) + (1.077), (III.01) + (1.078), (III.01) + (1.079), (III.01) + (1.080), (III.01) + (1.081), (III.01) + (1.082), (III.01) + (1.083), (III.01) + (1.084), (III.01) + (1.085), (III.01) + (1.086), (III.01) + (2.001), (III.01) + (2.002), (III.01) + (2.003), (III.01) + (2.004), (III.01) + (2.005), (III.01) + (2.006), (III.01) + (2.007), (III.01) + (2.008), (III.01) + (2.009), (III.01) + (2.010), (III.01) + (2.011), (III.01) + (2.012), (III.01) + (2.013), (III.01) + (2.014), (III.01) + (2.015), (III.01) + (2.016), (III.01) + (2.017), (III.01) + (2.018), (III.01) + (2.019), (III.01) + (2.020), (III.01) + (2.021), (III.01) + (2.022), (III.01) + (2.023), (III.01) + (2.024), (III.01) + (2.025), (III.01) + (2.026), (III.01) + (2.027), (III.01) + (2.028), (III.01) + (2.029), (III.01) + (2.030), (III.01) + (2.031), (III.01) + (2.032), (III.01) + (2.033), (III.01) + (2.034), (III.01) + (2.035), (III.01) + (2.036), (III.01) + (2.037), (III.01) + (2.038), (III.01) + (2.039), (III.01) + (2.040), (III.01) + (2.041), (III.01) + (2.042), (III.01) + (2.043), (III.01) + (2.044), (III.01) + (2.045), (III.01) + (2.046), (III.01) + (2.047), (III.01) + (2.048), (III.01) + (2.049), (III.01) + (2.050), (III.01) + (2.051), (III.01) + (2.052), (III.01) + (2.053), (III.01) + (2.054), (III.01) + (2.055), (III.01) + (2.056), (III.01) + (3.001), (III.01) + (3.002), (III.01) + (3.003), (III.01) + (3.004), (III.01) + (3.005), (III.01) + (3.006), (III.01) + (3.007), (III.01) + (3.008), (III.01) + (3.009), (III.01) + (3.010), (III.01) + (3.011), (III.01) + (3.012), (III.01) + (3.013), (III.01) + (3.014), (III.01) + (3.015), (III.01) + (3.016), (III.01) + (3.017), (III.01) + (3.018), (III.01) + (3.019), (III.01) + (3.020), (III.01) + (3.021), (III.01) + (3.022), (III.01) + (3.023), (III.01) + (3.024), (III.01) + (3.025), (III.01) + (3.026), (III.01) + (3.027), (III.01) + (3.028), (III.01) + (3.029), (III.01) + (3.030), (III.01) + (4.001), (III.01) + (4.002), (III.01) + (4.003), (III.01) + (4.004), (III.01) + (4.005), (III.01) + (4.006), (III.01) + (4.007), (III.01) + (4.008), (III.01) + (4.009), (III.01) + (4.010), (III.01) + (4.011), (III.01) + (4.012), (III.01) + (4.013), (III.01) + (4.014), (III.01) + (4.015), (III.01) + (4.016), (III.01) + (4.017), (III.01) + (4.018), (III.01) + (4.019), (III.01) + (4.020), (III.01) + (4.021), (III.01) + (4.022), (III.01) + (4.023), (III.01) + (4.024), (III.01) + (4.025), (III.01) + (5.001), (III.01) + (5.002), (III.01) + (5.003), (III.01) + (5.004), (III.01) + (5.005), (III.01) + (5.006), (III.01) + (5.007), (III.01) + (5.008), (III.01) + (5.009), (III.01) + (5.010), (III.01) + (5.011), (III.01) + (5.012), (III.01) + (5.013), (III.01) + (5.014), (III.01) + (5.015), (III.01) + (5.016), (III.01) + (5.017), (III.01) + (5.018), (III.01) + (5.019), (III.01) + (5.020), (III.01) + (5.021), (III.01) + (5.022), (III.01) + (5.023), (III.01) + (6.001), (III.01) + (6.002), (III.01) + (6.003), (III.01) + (6.004), (III.01) + (7.001), (III.01) + (7.002), (III.01) + (7.003), (III.01) + (7.004), (III.01) + (7.005), (III.01) + (7.006), (III.01) + (8.001), (III.01) + (9.001), (III.01) + (9.002), (III.01) + (9.003), (III.01) + (9.004), (III.01) + (9.005), (III.01) + (9.006), (III.01) + (9.007), (III.01) + (9.008), (III.01) + (9.009), (III.01) + (10.001), (III.01) + (10.002), (III.01) + (10.003), (III.01) + (11.001), (III.01) + (11.002), (III.01) + (12.001), (III.01) + (12.002), (III.01) + (12.003), (III.01) + (12.004), (III.01) + (13.001), (III.01) + (13.002), (III.01) + (13.003), (III.01) + (13.004), (III.01) + (13.005), (III.01) + (13.006), (III.01) + (14.001), (III.01) + (14.002), (III.01) + (15.001), (III.01) + (15.002), (III.01) + (15.003), (III.01) + (15.004), (III.01) + (15.005), (III.01) + (15.006), (III.01) + (15.007), (III.01) + (15.008), (III.01) + (15.009), (III.01) + (15.010), (III.01) + (15.011), (III.01) + (15.012), (III.01) + (15.013), (III.01) + (15.014), (III.01) + (15.015), (III.01) + (15.016), (III.01) + (15.017), (III.01) + (15.018), (III.01) + (15.019), (III.01) + (15.020), (III.01) + (15.021), (III.01) + (15.022), (III.01) + (15.023), (III.01) + (15.024), (III.01) + (15.025), (III.01) + (15.026), (III.01) + (15.027), (III.01) + (15.028), (III.01) + (15.029), (III.01) + (15.030), (III.01) + (15.031), (III.01) + (15.032), (III.01) + (15.033), (III.01) + (15.034), (III.01) + (15.035), (III.01) + (15.036), (III.01) + (15.037), (III.01) + (15.038), (III.01) + (15.039), (III.01) + (15.040), (III.01) + (15.041), (III.01) + (15.042), (III.01) + (15.043), (III.01) +

(15.044), (III.01) + (15.045), (III.01) + (15.046), (III.01) + (15.047), (III.01) + (15.048), (III.01) + (15.049), (III.01) + (15.050), (III.01) + (15.051), (III.01) + (15.052), (III.01) + (15.053), (III.01) + (15.054), (III.01) + (15.055), (III.01) + (15.056), (III.01) + (15.057), (III.01) + (15.058), (III.01) + (15.059), (III.01) + (15.060), (III.01) + (15.061), (III.01) + (15.062), (III.01) + (15.063), (III.01) + (15.064), (III.01) + (15.065), (III.01) + (15.066), (III.01) + (15.067), (III.01) + (15.068), (III.01) + (15.069), (III.01) + (15.070), (III.01) + (15.071), (III.01) + (15.072), (III.01) + (15.073), (III.01) + (15.074), (III.01) + (15.075), (III.01) + (15.076), (III.01), (III.01) + (15.077), (III.01) + (15.078), (III.01) + (15.079), (III.01) + (15.080), (III.01) + (15.081), (III.01) + (15.082), (III.01) + (15.083), (III.01) + (15.084), (III.01) + (15.085), (III.01) + (15.086), (III.01) + (15.087), (III.01) + (15.088), (III.01) + (15.089), (III.01) + (15.090), (III.01) + (15.091), (III.01) + (15.092), (III.01) + (15.093), (III.01) + (15.094), (III.01) + (15.095), (III.01) + (15.096), (III.01) + (15.097), (III.01) + (15.098), (III.01) + (15.099), (III.01) + (15.100), (III.01) + (15.101), (III.01) + (15.102), (III.01) + (15.103), (III.01) + (15.104), (III.01) + (15.105), (III.01) + (15.106), (III.01) + (15.107), (III.01) + (15.108), (III.01) + (15.109), (III.01) + (15.110), (III.01) + (15.111), (III.01) + (15.112). En estas combinaciones, el primer componente es un compuesto de fórmula (III) como se define en la tabla III.1 (por ejemplo III.01) y el segundo componente es un fungicida seleccionado de los grupos 1 a 15 como se define en la presente. Por ejemplo, la combinación (III.01) + (1.001) corresponde a una combinación que comprende el compuesto III.01 de la Tabla 1 y ciproconazol (1.001).

En algunas otras formas de realización, las combinaciones de compuestos corresponden a las combinaciones mencionadas precedentemente donde el compuesto (III.01) se reemplaza por cualquiera uno de los compuestos enumerados en la Tabla III.1.

En estas combinaciones, los compuestos de fórmula (III), y el fungicida seleccionado entre los grupos (1) a (15), puede estar presente a una relación de peso que varía en un rango entre 100:1 y 1:100 (compuesto de la fórmula (III):fungicida seleccionado de los grupos (1) a (15)), o que varía en un rango entre 50:1 y 150 o que varía en un rango entre 20:1 y 1:20. Otros ejemplos de rangos de relación de peso incluyen 95:1 a 1:95, 90:1 a 1:90, 85:1 a 1:85, 80:1 a 1:80, 75:1 a 1:75, 70:1 a 1:70, 65:1 a 1:65, 60:1 a 1:60, 55:1 a 1:55, 45:1 a 1:45, 40:1 a 1:40, 35:1 a 1:35, 30:1 a 1:30, 25:1 a 1:25, 15:1 a 1:15, 10:1 a 1:10, 5:1 a 1:5, 4:1 a 1:4, 3:1 a 1:3, 2:1 a 1:2.

El (los) compuesto(s) y la composición de la invención también se pueden combinar con uno o más agentes de control biológico.

Los ejemplos de agentes de control biológico que se pueden combinar con el (los) compuesto(s) y la composición de la invención son:

(A) Agentes antibacterianos seleccionados del grupo de:

(A1) bacterias, tales como (A1,1) *Bacillus subtilis*, en particular la cepa QST713/AQ713 (disponible como SERENADE OPTI o SERENADE ASO de Bayer CropScience LP, US, que tiene Número de Acceso NRRL B21661 y que se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6,060,051); (A1,2) *Bacillus amiloliquefaciens*, en particular la cepa D747 (disponible como Double Níquel™ de Certis, US, que tiene Número de Acceso FERM BP-8234 y que se revela en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 7,094,592); (A1,3) *Bacillus pumilus*, en particular la cepa BU F-33 (que tiene Número de Acceso NRRL 50185); (A1,4) *Bacillus subtilis* var. *amiloliquefaciens* cepa FZB24 (disponible como Taegro® de Novozymes, US); (A1,5) una cepa *Paenibacillus* sp. que tiene Número de Acceso NRRL B-50972 o Número de Acceso NRRL B-67129 y que se describe en la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2016/154297; y

(A2) hongos, tales como (A2,1) *Aureobasidium pullulans*, en particular blastosporas de la cepa DSM14940; (A2,2) *Aureobasidium pullulans*, blastosporas de la cepa DSM 14941; (A2,3) *Aureobasidium pullulans*, en particular mezclas de blastosporas de las cepas DSM14940 y DSM14941;

(B) Fungicidas seleccionados del grupo de:

(B1) bacterias, por ejemplo (B1,1) *Bacillus subtilis*, en particular la cepa QST713/AQ713 (disponible como SERENADE OPTI o SERENADE ASO de Bayer CropScience LP, US, que tiene Número de Acceso NRRL B21661 y que se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6,060,051); (B1,2) *Bacillus pumilus*, en particular la cepa QST2808 (disponible como SONATA® de Bayer CropScience LP, US, que tiene Número de Acceso NRRL B-30087 y que se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6,245,551); (B1,3) *Bacillus pumilus*, en particular la cepa GB34 (disponible como Rendimiento Shield® de Bayer AG, DE); (B1,4) *Bacillus pumilus*, en particular la cepa BU F-33 (que tiene Número de Acceso NRRL 50185); (B1,5) *Bacillus amiloliquefaciens*, en particular la cepa D747 (disponible como Double Níquel™ de Certis, US, que tiene Número de Acceso FERM BP-8234 y que se revela en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 7,094,592); (B1,6) *Bacillus subtilis* Y1336 (disponible como BIOBAC® WP de Bion-Tech, Taiwan, registrada como un fungicida biológico en Taiwan bajo Números de Registro 4764, 5454, 5096 y 5277); (B1,7) *Bacillus amiloliquefaciens*, cepa MBI 600 (disponible como SUBTILEX de BASF SE); (B1,8) *Bacillus subtilis* cepa GB03 (disponible como Kodiak® de Bayer AG, DE); (B1,9) *Bacillus subtilis* var. *Amiloliquefaciens*, cepa FZB24 (disponible de Novozymes Biologicals Inc., Salem, Virginia o Syngenta Crop Protection, LLC, Greensboro, North Carolina como el fungicida TAEGRO® o TAEGRO® ECO (EPA, N° Registro 70127-5); (B1,10) *Bacillus mycoides*, aislado J (disponible como BmJ TGA1 o WG de Certis USA); (B1,11) *Bacillus licheniformis*, en particular la cepa SB3086 (disponible como EcoGuard TM Biofunguiscide y Green Releaf de Novozymes); (B1,12) una

cepa *Paenibacillus* sp. que tiene Número de Acceso NRRL B-50972 o Número de Acceso NRRL B-67129 y que se describe en la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2016/154297.

En algunas formas de realización, el agente de control biológico es una cepa *Bacillus subtilis* o *Bacillus amyloliquefaciens* que produce un compuesto de tipo fengicina o plipastatina, un compuesto de tipo iturin, y/o un compuesto de tipo surfactina. Por antecedentes, véase el siguiente artículo de revisión: Ongena, M., et al., "Bacillus Lipopeptides: Versatile Weapons for Plant Disease Biocontrol", *Trends in Microbiology*, volumen 16, N° 3, marzo de 2008, páginas 115-125. Cepas *Bacillus* aptas para producir lipopéptidos incluyen *Bacillus subtilis* QST713 (disponible como SERENADE OPTI o SERENADE ASO de Bayer CropScience LP, US, que tiene Número de Acceso NRRL B21661y que se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6,060,051), *Bacillus amyloliquefaciens* cepa D747 (disponible como Double Níquel™ de Certis, US, que tiene Número de Acceso FERM BP-8234 y que se revela en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 7,094,592); *Bacillus subtilis* MBI600 (disponible como SUBTILEX® de Becker Underwood, US EPA Reg. No. 71840-8); *Bacillus subtilis* Y1336 (disponible como BIOBAC® WP de Bion-Tech, Taiwan, registrada como un fungicida biológico en Taiwan bajo Números de Registro 4764, 5454, 5096 y 5277); *Bacillus amyloliquefaciens*, en particular la cepa FZB42 (disponible como RHIZOVITAL® de ABITEP, DE); y *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* FZB24 (disponible de Novozymes Biologicals Inc., Salem, Virginia o Syngenta Crop Protection, LLC, Greensboro, North Carolina como el fungicida TAEGRO® o TAEGRO® ECO (EPA, N° Registro 70127-5); y

(B2) hongos, por ejemplo: (B2.1) *Coniothyrium minitans*, en particular la cepa CON/M/91-8 (Número de Acceso DSM-9660; por ejemplo Contans® de Bayer); (B2.2) *Metschnikowia fructicola*, en particular la cepa NRRL Y-30752 (por ejemplo Shemer®); (B2.3) *Microsphaeropsis ochracea* (por ejemplo Microx® de Prophya); (B2.5) *Trichoderma* spp., incluyendo *Trichoderma atroviride*, cepa SC1 descrita en la Solicitud Internacional No. PCT/IT2008/000196); (B2.6) *Trichoderma harzianum* rifai cepa KRL-AG2 (también conocida como cepa T-22. /ATCC 208479, por ejemplo PLANTSHIELD T-22G, Rootshield®, y TurfShield de BioWorks, US); (B2.14) *Gliocladium roseum*, cepa 321U de W.F. Stoneman Company LLC; (B2.35) *Talaromyces flavus*, cepa V117b; (B2.36) *Trichoderma asperellum*, cepa ICC 012 de Isagro; (B2.37) *Trichoderma asperellum*, cepa SKT-1 (por ejemplo ECO-HOPE® de Kumiai Chemical Industry); (B2.38) *Trichoderma atroviride*, cepa CNCM I-1237 (por ejemplo Esquive® WP de Agrauxine, FR); (B2.39) *Trichoderma atroviride*, cepa no. V08/002387; (B2.40) *Trichoderma atroviride*, cepa NMI no. V08/002388; (B2.41) *Trichoderma atroviride*, cepa NMI no. V08/002389; (B2.42) *Trichoderma atroviride*, cepa NMI no. V08/002390; (B2.43) *Trichoderma atroviride*, cepa LC52 (por ejemplo Tenet de Agrimm Technologies Limited); (B2.44) *Trichoderma atroviride*, cepa ATCC 20476 (IMI 206040); (B2.45) *Trichoderma atroviride*, cepa T11 (IMI352941/ CECT20498); (B2.46) *Trichoderma harzianum*; (B2.47) *Trichoderma harzianum*; (B2.48) *Trichoderma harzianum* rifai T39 (por ejemplo Trichodex® de Makhteshim, US); (B2.49) *Trichoderma harzianum*, en particular, cepa KD (por ejemplo Trichoplus de Biological Control Products, SA (adquirida por Becker Underwood)); (B2.50) *Trichoderma harzianum*, cepa ITEM 908 (por ejemplo Trianum-P de Koppert); (B2.51) *Trichoderma harzianum*, cepa TH35 (por ejemplo Root-Pro de Mycontrol); (B2.52) *Trichoderma virens* (conocida también como *Gliocladium virens*), en particular la cepa GL-21 (por ejemplo SoilGard 12G by Certis, US); (B2.53) *Trichoderma viride*, cepa TV1 (por ejemplo Trianum-P by Koppert); (B2.54) *Ampelomyces quisqualis*, en particular la cepa AQ 10 (por ejemplo AQ 10® de IntrachemBio Italia); (B2.56) *Aureobasidium pullulans*, en particular blastosporas de la cepa DSM 14940; (B2.57) *Aureobasidium pullulans*, en particular blastosporas de las cepas DSM14940 y DSM 14941 (por ejemplo Botector® de bio-ferm, CH); (B2.64) *Cladosporium cladosporioides*, cepa H39 (by Stichting Dienst Landbouwkundig Onderzoek); (B2.69) *Gliocladium catenulatum* (Sinónimo: *Clonostachys rosea* f. *catenulate*) cepa J1446 (por ejemplo Prestop® by AgBio Inc. y también por ejemplo Primastop® de Kemira Agro Oy); (B2.70) *Lecanicillium lecanii* (conocida anteriormente como *Verticillium lecanii*) conidia de la cepa KV01 (por ejemplo Vertalec® by Koppert/Arysta); (B2.71) *Penicillium vermiculatum*; (B2.72) *Pichia anomala*, cepa WRL-076 (NRRL Y-30842); (B2.75) *Trichoderma atroviride*, cepa SKT-1 (FERM P-16510); (B2.76) *Trichoderma atroviride*, cepa SKT-2 (FERM P-16511); (B2.77) *Trichoderma atroviride*, cepa SKT-3 (FERM P-17021); (B2.78) *Trichoderma gamsii* (antes *T. viride*), cepa ICC080 (IMI CC 392151 CABI, por ejemplo BioDerma de AGROBIOSOL DE MEXICO, S.A. DE C.V.); (B2.79) *Trichoderma harzianum*, cepa DB 103 (por ejemplo, T-Gro 7456 by Dagutat Biolab); (B2.80) *Trichoderma polysporum*, cepa IMI 206039 (por ejemplo Binab TF WP by BINAB Bio-Innovation AB, Suecia); (B2.81) *Trichoderma stromaticum* (por ejemplo Tricovab de Ceplac, Brasil); (B2.83) *Ulocladium oudemansii*, en particular la cepa HRU3 (por ejemplo Botry-Zen® de Botry-Zen Ltd, NZ); (B2.84) *Verticillium albo-atrum* (antes *V. dahliae*), cepa WCS850 (CBS 276,92; por ejemplo Dutch Trig de Tree Care Innovations); (B2.86) *Verticillium chlamydosporium*; (B2.87) mezclas de *Trichoderma asperellum* cepa ICC 012 y *Trichoderma gamsii* cepa ICC 080 (producto conocido por ejemplo como BIO-TAM™ de Bayer CropScience LP, US).

Los ejemplos adicionales de agentes de control biológico que se pueden combinar con el (los) compuesto(s) y la composición de la invención son:

bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Bacillus cereus*, en particular *B. cereus* cepa CNCM I-1562 y *Bacillus firmus*, cepa I-1582 (Número de Acceso CNCM I-1582), *Bacillus subtilis* cepa OST 30002 (Número de Acceso NRRL B-50421), *Bacillus thuringiensis*, en particular *B. thuringiensis* subespecies *israelensis* (serotipo H-14), cepa AM65-52 (Número de Acceso ATCC 1276), *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, en particular la cepa ABTS-1857 (SD-1372), *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki* cepa HD-1, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis* cepa NB 176 (SD-5428), *Pasteuria penetrans*, *Pasteuria* spp. (Rotilenchulus reniformis nematodo)-PR3 (Número de Acceso ATCC SD-5834), *Streptomyces microflavus* cepa AQ6121 (= QRD 31,013, NRRL B-50550), y *Streptomyces galbus* cepa AQ 6047

(Número de Acceso NRRL 30232);

hongos y levaduras seleccionados del grupo que consiste en *Beauveria bassiana*, en particular la cepa ATCC 74040, *Lecanicillium spp.*, en particular la cepa HRO LEC 12, *Metarhizium anisopliae*, en particular la cepa F52 (DSM3884 o ATCC 90448), *Paecilomyces fumosoroseus* (actualmente: *Isaria fumosorosea*), en particular la cepa IFPC 200613, o la cepa Apopka 97 (Número de Acceso ATCC 20874), y *Paecilomyces lilacinus*, en particular *P. lilacinus* cepa 251 (AGAL 89/030550);

virus seleccionados del grupo que consiste en virus de granulosis (GV) *Adoxophyes orana* (tortrix de la fruta de verano), virus de granulosis (GV) *Cydia pomonella* (polilla de las manzanas), virus de polihedrosis nuclear (NPV) *Helicoverpa armigera* (gusano del algodón), mNPV *Spodoptera exigua* (rosquilla verde), mNPV *Spodoptera frugiperda* (gusano soldado), y NPV *Spodoptera littoralis* (Gusano de la hoja del algodón africano).

Bacterias y hongos que se pueden agregar como "inoculantes" a las plantas o partes de plantas u órganos de plantas y que, en virtud de sus propiedades particulares, promueven el crecimiento vegetal y la salud de la planta. Los ejemplos son: *Agrobacterium spp.*, *Azorhizobium caulinodans*, *Azospirillum spp.*, *Azotobacter spp.*, *Bradyrhizobium spp.*, *Burkholderia spp.*, en particular *Burkholderia cepacia* (antes conocida como *Pseudomonas cepacia*), *Gigaspora spp.*, o *Gigaspora monosporum*, *Glomus spp.*, *Laccaria spp.*, *Lactobacillus buchneri*, *Paraglomus spp.*, *Pisolithus tinctorius*, *Pseudomonas spp.*, *Rhizobium spp.*, en particular *Rhizobium trifolii*, *Rhizopogon spp.*, *Scleroderma spp.*, *Suillus spp.* y *Streptomyces spp.*

Extractos y productos vegetales formados por microorganismos incluyendo proteínas y metabolitos secundarios que se pueden usar como agentes de control biológico, tales como *Allium sativum*, *Artemisia absintium*, azadiractina, Biokeeper WP, *Cassia nigricans*, *Celastrus angulatus*, *Chenopodium anthelminticum*, quitina, Armour-Zen, *Dryopteris filix-mas*, *Equisetum arvense*, Fortune Aza, Fungastop, Heads Up (extracto de saponina de *Chenopodium quinoa*), *Pirethrum/Pirethrins*, *Quassia amara*, *Quercus*, *Quillaja*, Regalia, "Requiem™ Insecticide", rotenona, *riania/rianodina*, *Symphytum officinale*, *Tanacetum vulgare*, timol, Triact 70, TriCon, *Tropaeolum majus*, *Urtica dioica*, Veratrin, *Viscum album*, extracto de *Brassicaceae*, en particular polvo de semilla de colza o polvo de mostaza.

Los ejemplos de insecticidas, acaricidas y nematocidas, respectivamente, que podrían mezclarse con el (los) compuesto(s) y la composición de la invención son:

(1) Inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), tales como, por ejemplo, carbamatos, por ejemplo alanycarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofuran, carbosulfan, etiofencarb, fenobucarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, trimetacarb, XMC y xililcarb; u organofosfatos, por ejemplo acefato, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, cadusafos, cloretoxifos, clorfeninfos, clormefos, clorpirifos-metilo, coumafos, cianofos, demetón-S-metilo, diazinon, diclorvos/DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilinfos, disulfoton, EPN, etión, etoprofos, famfur, fenamifos, fenitrotión, fentión, fostiazato, heptenofos, imiciafos, isofenfos, O-(metoxiaminotiofosforilo) salicilato de isopropilo, isoxatión, malatión, mecarbam, metamidofos, metidatión, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidometón-metilo, paratión-metilo, fentoato, forato, fosadona, fosmet, fosfamidón, foxim, pirimifos-metilo, profenofos, propetamfos, protiofos, piraclofos, piridafentión, quinalfos, sulfotep, tebupirimfos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiometón, triazofos, triclorfon y vamidotión.

(2) Bloqueantes de canales de cloruro regulados por GABA, tales como, por ejemplo, ciclodien-organoclorinas, por ejemplo clordano y endosulfán o fenilpirazoles (fiproles), por ejemplo etiprol y fipronil.

(3) Moduladores de canales de sodio, tales como, por ejemplo, piretroides, por ejemplo acrinatrina, aletrina, d-cis-trans aletrina, d-trans aletrina, bifentrina, bioaletrina, bioaletrina s-ciclopentenilo isómero, bioresmetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gamma-cihalotrina, cipermetrina, alpha-cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina [(1R)-trans-isómero], deltametrina, empentrina [(EZ)-(1R)-isómero], esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, tau-fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, kadetrina, momfluorotrina, permetrina, fenotrina [(1R)-trans-isómero], praletrina, piretrina (piretro), resmetrina, silafluofeno, teflutrina, tetrametrina, tetrametrina [(1R)-isómero], tralometrina y transflutrina o DDT o metoxiclor.

(4) Moduladores competitivos del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), tales como, por ejemplo, neonicotinoides, por ejemplo acetamiprid, clotianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam o nicotina o sulfoxaflor o flupiradifurona.

(5) Moduladores alostéricos del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), tales como, por ejemplo, espinosinas, por ejemplo spinetoram y spinosad.

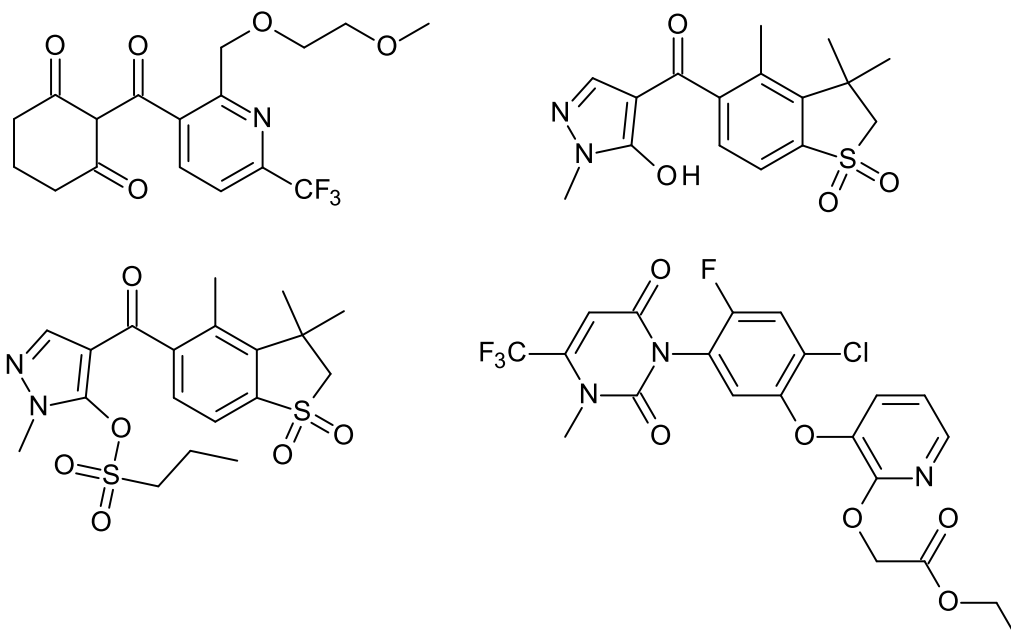
(6) Moduladores alostéricos del canal de cloruro regulado por glutamato (GluCl), tales como, por ejemplo, avermectinas/milbemicinas, por ejemplo, abamectina, benzoato de emamectina, lepimectina y milbemectina.

(7) Imitadores de hormonas juveniles, tales como, por ejemplo, análogos de hormonas juveniles, por ejemplo hidropreno, kinopreno y metopreno o fenoxicarb o piriproxifeno.

- (8) Inhibidores diversos no específicos (multisitio), tales como, por ejemplo, haluros de alquilo, por ejemplo bromuro de metilo y otros haluros de alquilo; o cloropicrina o fluoruro de sulfuro o bórax o tártaro emético o generadores de isocianato de metilo, por ejemplo diazomet y metam.
- (9) Moduladores de órganos cordotonaes, como pimetrozina o flonicamid, por ejemplo.
- 5 (10) Inhibidores del crecimiento de ácaros, tales como, por ejemplo, clofentezina, hexitiazox y diflovidazina o etoxazol.
- (11) Interruptores microbianos de la membrana intestinal de insectos, tales como, por ejemplo, *Bacillus thuringiensis*, subespecie *israelensis*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus thuringiensis*, subespecie *aizawai*, *Bacillus thuringiensis*, subespecie *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis*, subespecie *tenebrionis* y Proteínas vegetales de *B.t.*: Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1Fa, Cry1A,105, Cry2Ab, Vip3A, mCry3A, Cry3Ab, Cry3Bb, Cry34Ab1/35Ab1.
- 10 (12) Inhibidores de la ATP sintasa mitocondrial, tales como, interruptores de ATP tales como, por ejemplo, diafentiurón o compuestos de organoestaño, por ejemplo azociclotina, cihexatina y óxido de fenbutatina o propargita o tetradifón.
- (13) Desacoplantes de la fosforilación oxidativa mediante la interrupción del gradiente de protones, tales como, por ejemplo, clorfenapir, DNOC y sulfluramida.
- 15 (14) Bloqueantes de los canales de receptores nicotínicos de acetilcolina, tales como, por ejemplo, bensultap, clorhidrato de cartap, thiocylam y tiosultap-sodio.
- (15) Inhibidores de la biosíntesis de quitina de tipo 0, tales como, por ejemplo, bistriflurón, clorfluazurón, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, teflubenzurón, y triflumurón.
- (16) Inhibidores de la biosíntesis de quitina de tipo 1, por ejemplo, buprofezina.
- (17) Interruptor de la muda (en particular para *Diptera*, es decir, dípteros), tales como, por ejemplo, ciromazina.
- 20 (18) Agonistas del receptor de ecdisona, tales como, por ejemplo, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida.
- (19) Agonistas de los receptores de octopamina, tales como, por ejemplo, amitraz.
- (20) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial III, tales como, por ejemplo, hidrametilnona o acequinocilo o fluacipirim.
- 25 (21) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial I. tales como, por ejemplo, del grupo de los acaricidas METI, por ejemplo fenazaquin, fenpiroximato, pirimidifeno, piridaben, tebufenpirad y tolfenpirad o rotenona (Derris).
- (22) Bloqueadores de los canales de sodio dependientes de la tensión, tales como, por ejemplo, indoxacarb o metaflumizona.
- 30 (23) Inhibidores de la acetil CoA carboxilasa, tales como, por ejemplo, derivados de ácido tetrónico y tetrámico, por ejemplo espiroclorfenol, espiromesifeno y espirotetramat.
- (24) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial IV, tales como, por ejemplo, fosfinas, por ejemplo fosfuro de aluminio, fosfuro de calcio, fosfina y fosfuro de cinc o cianuros, por ejemplo cianuro de calcio, cianuro de potasio y cianuro de sodio.
- 35 (25) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial II, tales como, por ejemplo, derivados de beta-cetonitrilo, por ejemplo *cyenopirafen* y ciflometofeno y carboxanilidas, tales como, por ejemplo, *pyflubumide*.
- (28) Moduladores del receptor de rianodina, tales como, por ejemplo, diamidas, por ejemplo clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida,
- 40 Otros compuestos activos tales como, por ejemplo, Afidopiropeno, Afoxolaner, Azadiractina, *Benclothiaz*, Benzoximato, Bifenazato, Broflanilida, Bromopropilato, Quinometionato, Cloropraetrina, Criolita, Ciclaniliprol, Cicloxaprid, Cihalodiamida, Dicloromezotiaz, Dicofof, épsilon-Metoflutrina, épsilon-Momflutrina, Flometoquina, Fluazaindolizina, Fluensulfona,, flufenoxiestrobina, Flufiprol, *Fluhexafona*, Fluopiram, Fluralaner, Fluxametamida, *Fufenozide*, *Guadipyr*, Heptaflutrina, *Imidaclothiz*, Iprodiona, kappa-Bifentrina, Kappa-Teflutrina, Lotilaner, Meperflutrina, *Paichongding*, Piridilil, Pirifluquinazona, Piriminoestrobina, espirobudiclorfeno, tetrametilflutrina, tetraniliprol, tetraclorantraniliprol,
- 45 Tigolaner, Tioxazafen, Tiofluoximato, Triflumezopirim y yodometano; y además preparados a base de *Bacillus firmus* (I-1582, BioNeem, Votivo), y también los siguientes compuestos: 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]fenil}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (que se conoce de WO2006/043635) (CAS 885026-50-6), {1'-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il]-5-fluoro-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il}(2-cloropiridin-4-il)metanona (que se conoce de WO2003/106457) (CAS 637360-23-7), 2-cloro-N-[2-{1-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida (que se conoce de WO2006/003494) (CAS 872999-66-1), 3-(4-cloro-2,6-
- 50

- dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (que se conoce de WO2010052161) (CAS 1225292-17-0), etil carbonato de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-ilo (que se conoce de EP2647626) (CAS 1440516-42-6), 4-(but-2-in-1-iloxi)-6-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-fluoropirimidina (que se conoce de WO2004/099160) (CAS 792914-58-0), PF1364 (que se conoce de JP2010/018586) (CAS 1204776-60-2),
- 5 N-[(2E)-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-ilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (que se conoce de WO2012/029672) (CAS 1363400-41-2), (3E)-3-[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-piridilideno]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (que se conoce de WO2013/144213) (CAS 1461743-15-6), N-[3-(bencilcarbamoil)-4-clorofenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (que se conoce de WO2010/051926) (CAS 1226889-14-0), 5-bromo-4-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-2-(3-cloro-2-piridil)pirazol-3-carboxamida (que se conoce de CN103232431)
- 10 (CAS 1449220-44-3), 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-3-tietanil)-benzamida, 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(trans-1-oxido-3-tietanil)-benzamida y 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-3-tietanil)benzamida (que se conoce de WO2013/050317A1) (CAS 1332628-83-7), N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida, (+)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida y (-)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida (que se conoce de WO2013/162715A2, WO2013/162716A2, US2014/0213448A1) (CAS 1477923-37-7),
- 15 5-[(2E)-3-cloro-2-propen-1-il]amino]-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[(trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (que se conoce de CN101337937A) (CAS 1105672-77-2), 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)tioxometil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, (Liudaibenjiaxuanan, que se conoce de CN103109816A) (CAS 1232543-85-9); N-[4-cloro-2-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-6-metilfenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(fluorometoxi)-1H-pirazol-5-carboxamida (que se conoce de WO2012/034403A1) (CAS 1268277-22-0), N-[2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-cloro-6-metilfenil]-3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida (que se conoce de WO2011/085575A1) (CAS 1233882-22-8), 4-[3-[2,6-dicloro-4-[(3,3-dicloro-2-propen-1-il)oxil]fenoxil]propoxil]-2-metoxi-6-(trifluorometil)-pirimidina (que se conoce de CN101337940A) (CAS 1108184-52-6); (2E)- y 2(Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilideno]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-hidrazinacarboxamida (que se conoce de CN101715774A) (CAS 1232543-85-9); éster del ácido 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetil-4-(1H-benzimidazol-2-il)fenil-ciclopropanocarboxílico (que se conoce de CN103524422A) (CAS 1542271-46-4); éster metílico del ácido (4aS)-7-cloro-2,5-dihidro-2-[(metoxicarbonil)[4-[(trifluorometil)tio]fenil]amino]carbonil]-indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazina-4a(3H)-carboxílico (que se conoce de CN102391261A) (CAS 1370358-69-2); 6-desoxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil-, 1-[N-[4-[1-[4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]carbamato]-α-L-manopiranososa (que se conoce de US2014/0275503A1) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 1253850-56-4), (8-anti)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 933798-27-7), (8-syn)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (que se conoce de WO2007040280A1, WO2007040282A1) (CAS 934001-66-8), N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]propanamida (que se conoce de WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9) y N-[4-(aminotioxometil)-2-metil-6-[(metilamino)carbonil] fenil]-3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida (que se conoce de CN 103265527 A) (CAS 1452877-50-7), 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-pirimidina (que se conoce de WO 2013/115391 A1) (CAS 1449021-97-9), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (que se conoce de WO 2010/066780 A1, WO 2011/151146 A1) (CAS 1229023-34-0), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (que se conoce de WO 2014/187846 A1) (CAS 1638765-58-8), éster etílico del ácido 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-1-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-il-carbónico (que se conoce de WO 2010/066780 A1, WO 2011151146 A1) (CAS 1229023-00-0), N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida (que se conoce de DE 3639877 A1, WO 2012029672 A1) (CAS 1363400-41-2), [N(E)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida, (que se conoce de WO 2016005276 A1) (CAS 1689566-03-7), [N(Z)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida, (CAS 1702305-40-5), 3-endo-3-[2-propoxi-4-(trifluorometil)fenoxil]-9-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxil]-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (que se conoce de WO 2011/105506 A1, WO2016/133011A1) (CAS 1332838-17-1).
- 50 Algunos ejemplos de protectores que se podrían mezclar con los compuestos y la composición de la invención son, por ejemplo, benoxacor, cloquintocet (-mexil), *cyometrinil*, cipro-sulfamida, dichlormid, fenclorazol (-etilo), fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen (-etilo), mefenpir (-dietilo), anhídrido naftálico, oxabetrinil, 2-metoxi-N-({4-[(metilcarbamoil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida (CAS 129531-12-0), 4-(dicloroacetil)-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decano (CAS 71526-07-3), 2,2,5-trimetil-3-(dicloroacetil)-1,3-oxazolidina (CAS 52836-31-4).
- 55 Algunos ejemplos de herbicidas que se podrían mezclar con los compuestos y la composición de la invención son:
- Acetoclor, acifluorfen, acifluorfen-sodio, aclonifen, alaclor, alidocloro, aloxidim, aloxidim-sodio, ametrina, amicarbazona, amidoclor, amidosulfuron, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico, aminociclopiraclor-potasio, aminociclopiraclor-metilo, aminopirialid, amitrol, sulfamato de amonio, anilofos, asulam, atrazina, azafenidina, azimsulfuron, beflubutamida, benzazolina, benazolina-etilo, benfluralina, benfuresato, bensulfuron, bensulfuron-metilo, bensulida, bentazona, benzobiciclon, benzofenap, biciclopiron, bifenox, bilanafos, bilanafos-sodio, bispiribac, bispiribac-sodio, bromacil, bromobutida, bromofenoxim, bromoxinilo, bromoxinil-butirato, -potasio, -heptanoato, y -octanoato, busoxinona, butaclor, butafenacil, butamifos, butenacior, butralina, butroxidim, butilato, cafenstrol, carbetamida, carfentrazona, carfentrazona-etilo, cloramben,
- 60

clorbromuron, clorfenac, clorfenac-sodio, clorfenprop, clorflurenol, clorflurenol-metilo, cloridazon, clorimuron, clorimuron-etilo, cloroftalim, clorotoluron, clorthal-dimetilo, clorsulfuron, cinidon, cinidon-etilo, cinmetilina, cinosulfuron, clacyfos, cletodim, clodinafop, clodinafop-propargilo, clomazona, clomeprop, clopiralid, cloransulam, cloransulam-metilo, cumiluron, cianamida, cianazina, cicloato, ciclopirimorato, ciclosulfamuron, cicloxidim, cihalofop, cihalofop-butilo, ciprazina, 2,4-D, 2,4-D-butotilo, -butilo, -dimetilamonio, -diolamina, -etilo, -2-etilhexilo, -isobutilo, -isooctilo, -isopropilamonio, -potasio, -triisopropanolamonio, y -trolamina, 2,4-DB, 2,4-DB-butilo, -dimetilamonio, -isooctilo, -potasio, y -sodio, daimuron (dymron), dalapon, dazomet, n-decanol, desmedifam, detosil-pirazolato (DTP), dicamba, diclobenilo, 2-(2,4-diclorobencil)-4,4-dimetil-1,2-oxazolidin-3-ona, 2-(2,5-diclorobencil)-4,4-dimetil-1,2-oxazolidin-3-ona, diclorprop, diclorprop-P, diclofop, diclofop-metilo, diclofop-P-metilo, diclosulam, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopir, diflufenzopir-sodio, dimefuron, dimepiperato, dimetaclor, dimetametrina, dimetenamida, dimetenamid-P, dimetrasulfuron, dinitramina, dinoterb, difenamida, diquat, dibromuro de diquat, ditiopir, diuron, DNOC, endothall, EPTC, esprocarb, etalfuralina, etametsulfuron, etametsulfuron-metilo, etiozin, etofumesato, etoxifeno, etoxifeno-etilo, etoxisulfuron, etobenzanid, F-9600, F-5231, es decir N-{2-cloro-4-fluoro-5-[4-(3-fluoropropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il]fenil}etanosulfonamida, F-7967, es decir 3-[7-cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il]-1-metil-6-(trifluorometil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxapropetil, fenoxaprop-P-etilo, fenoxasulfona, fenquinotriona, fentrazamida, flamprop, flamprop-M-isopropilo, flamprop-M-metilo, flazasulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P, fluazifop-butilo, fluazifop-P-butilo, flucarbazona, flucarbazona-sodio, flucetosulfuron, flucloralin, flufenacet, flufenpir, flufenpir-etilo, flumetsulam, flumiclorac, flumiclorac-pentilo, flumioxazina, fluometuron, flurenol, flurenol-butilo, -dimetilamonio y -metilo, fluoroglicofeno, fluoroglicofeno-etilo, flupropanato, flupirsulfuron, flupirsulfuron-metil-sodio, fluridona, flurocloridona, fluoxipir, fluoxipir-meptil, flurtamona, flutiacet, flutiacet-metilo, fomesafen, fomesafen-sodio, foramsulfuron, fosamina, glufosinato, glufosinato-amonio, glufosinato-P-sodio, glufosinato-P-amonio, glufosinato-P-sodio, glifosato, glifosato-amonio, -isopropilamonio, -diamonio, dimetilamonio, -potasio, -sodio, y -trimesio, H-9201, es decir, Isopropilfosforamidato de O-(2,4-dimetil-6-nitrofenil)-O-etilo, halauxifeno, halauxifeno-metilo, halosafen, halosulfuron, halosulfuron-metilo, haloxifop, haloxifop-P, haloxifop-etoxietilo, haloxifop-P-etoxietilo, haloxifop-metilo, haloxifop-P-metilo, hexazinona, HW-02, por ejemplo etil-(2,4-diclorofenoxi)acetato de 1-(dimetoxifosforilo), imazametabenz, imazametabenz-metilo, imazamox, imazamox-amonio, imazapic, imazapic-amonio, imazapir, imazapir-isopropilamonio, imazaquina, imazaquin-amonio, imazetapir, imazetapir-imonio, imazosulfuron, indanofan, indaziflam, yodosulfuron, yodosulfuron-metil-sodio, ioxinilo, ioxinilo-octanoato, -potasio y -sodio, ipfencarbazona, isoproturon, isouron, isoxaben, isoxaflutol, karbutilato, KUH-043, es decir, 3-([5-(difluorometil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil)sulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2-oxazol, ketospiradox, lactofen, lenacil, linuron, MCPA, MCPA-butotilo, -dimetilamonio, -2-etilhexilo, -isopropilamonio, -potasio, y -sodio, MCPB, MCPB-metilo, -etilo, y -sodio, mecoprop, mecoprop-sodio, y -butotilo, mecoprop-P, mecoprop-P-butotilo, -dimetilamonio, -2-etilhexilo, y -potasio, mefenacet, mefluidida, mesosulfuron, mesosulfuron-metilo, mesotriona, metabenzthiazuron, metan, metamifop, metamitron, metazaclor, metazosulfuron, metabenzthiazuron, metiopsulfuron, metiozolin, isotiocianato de metilo, metobromuron, metolaclor, S-metolaclor, metosulam, metoxuron, metribuzina, metsulfuron, metsulfuron-metilo, molinat, monolinuron, monosulfuron, monosulfuron-éster, MT-5950, es decir, N-(3-cloro-4-isopropilfenil)-2-metilpentan amida, NGGC-011, napropamida, NC-310, es decir, [5-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il](2,4-diclorofenil)metanona, neburon, nicosulfuron, ácido nonanoico (ácido pelargonico), norflurazon, ácido oleico (ácidos grasos), orbencarb, ortosulfamuron, orizalina, oxadiargilo, oxadiazon, oxasulfuron, oxaziclomefon, oxifluorfen, paraquat, dicloruro de paraquat, pebulato, pendimetalina, penoxsulam, pentaclorfenol, pentoxazona, petoxamida, aceites de petróleo, fenmedifam, picloram, picolinafen, pinoxaden, piperofos, pretilaclor, primisulfuron, primisulfuron-metilo, prodiamina, profoxidim, prometon, prometrina, propaclor, propanilo, propaquizafop, propazina, propham, propisoclor, propoxycarbazona, propoxycarbazona-sodio, propirisulfuron, propizamida, prosulfocarb, prosulfuron, piracilonilo, pirafufen, pirafufen-etilo, pirasulfotol, pirazolinato (pirazolato), pirazosulfuron, pirazosulfuron-etilo, pirazoxifeno, piribambenz, piribambenz-isopropilo, piribambenz-propilo, piribenzoxima, piributicarb, piridafol, piridato, piriftalida, piriminobac, piriminobac-metilo, pirimisulfan, piritiobac, piritiobac-sodio, piroxasulfona, piroxsulam, quincloclorac, quinmerac, quincloclamina, quizalofop, quizalofop-etilo, quizalofop-P, quizalofop-P-etilo, quizalofop-P-tefurilo, rimsulfuron, saflufenacil, setoxidim, siduron, simazina, simetrina, SL-261, sulcotrion, sulfentrazona, sulfometuron, sulfometuron-metilo, sulfosulfuron, SYN-523, SYP-249, es decir 5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-nitrobenzoato de 1-etoxi-3-metil-1-oxobut-3-en-2-ilo, SYP-300, es decir 1-[7-fluoro-3-oxo-4-(prop-2-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-3-propil-2-tioxoimidazolidina-4,5-diona, 2,3,6-TBA, TCA (ácido tricloroacético), TCA-sodio, tebutiuron, tefuriltriona, tembotriona, tepraloxidima, terbacilo, terbucarb, terbumeton, terbutilazina, terbutrina, tenilcloro, tiazopir, tiencarbazona, tiencarbazona-metil, tifensulfuron, tifensulfuron-metilo, tiobencarb, tiafenacil, tolpiralato, topramezona, tralcoxidim, triafamone, trialato, triasulfuron, triaziflam, tribenuron, tribenuron-metilo, triclopir, trietazina, trifloxisulfuron, trifloxisulfuron-sodio, trifludimoxazina, trifluralina, triflusulfuron, triflusulfuron-metilo, tritosulfuron, sulfato de urea, vernolato, XDE-848, ZJ-0862, es decir 3,4-dicloro-N-{2-[(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)oxi]bencil}anilina, y los siguientes compuestos:



Ejemplos de reguladores del crecimiento vegetal son:

Acibenzolar, acibenzolar-S-metilo, ácido 5-aminolevulínico, ancimídol, 6-bencilaminopurina, Brasinolida, catequina, cloruro de clomequat, cloprop, ciclanilida, ácido 3-(cicloprop-1-enil)propiónico, daminozida, dazomet, n-decanol, ácido diprogúlico, diprogulato de sodio, endothall, endothall-dipotasio, -disodio, y -mono(N,N-dimetilalquilamonio), etefón, flumetralina, flurenol, flurenol-butilo, flurprimídol, forclorfenurón, ácido giberélico, inabenfida, ácido indol-3-acético (IAA), ácido 4-indol-3-ilbutírico, isoprotiolano, probenazol, ácido jasmónico, hidrazida maleica, cloruro de mepiquat, 1-metilciclopropeno, jasmonato de metilo, 2-(1-naftil)acetamida, ácido 1-naftilacético, ácido 2-naftiloxiacético, nitrofenolato (mezcla), paclobutrazol, N-(2-feniletil)-beta-alanina, ácido N-fenilftalámico, prohexadiona, prohexadiona-calcio, prohidrojasmona, ácido salicílico, estrigolactona, tecnazeno, tidiazurón, triacontanol, trinexapac, trinexapac-etilo, tsitodef, uniconazol, uniconazol-P.

Procedimientos y usos

Los compuestos y la composición de la invención tienen potencial como potentes moduladores de la defensa vegetal. Se pueden utilizar para controlar bacterias no deseadas, en particular bacterias del género *Xanthomonas*. Los compuestos y la composición de la invención se pueden utilizar para proteger semillas, semillas en germinación, plantones emergidos, plantas, partes de plantas, frutas, productos de cosecha y/o el suelo en el que crecen las plantas.

Control o controlar tal como se usa en este documento abarca al tratamiento preventivo, de protección, curativo y para la erradicación de microorganismos no deseados.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para controlar enfermedades bacterianas causadas por bacterias del género *Xanthomonas* que comprende el paso de aplicar por lo menos un compuesto de la invención o por lo menos una composición de la invención a las plantas, partes de las plantas, semillas, frutos, o al suelo en el que crecen las plantas.

Típicamente, cuando los compuestos y la composición de la invención se usan en procedimientos curativos o de protección para controlar enfermedades bacterianas, se aplica una cantidad eficaz y compatible con la planta a las plantas, partes de plantas, frutas, semillas o al suelo o los sustratos en los que crecen las plantas. Los sustratos adecuados que se pueden usar para cultivar plantas incluyen sustratos de base inorgánica, tal como lana mineral, en particular lana de roca, perlita, arena o grava; sustratos de base orgánica, tal como turba, corteza de pino o aserrín; y sustratos basados en petróleo tales como espumas poliméricas o esferas de plástico. Una cantidad eficaz y compatible con la planta significa una cantidad que es suficiente para controlar las bacterias presentes en los terrenos de cultivo o que es posible que aparezcan en los mismos y que no causa ningún síntoma apreciable de fitotoxicidad para dichos cultivos. Dicha cantidad puede variar dentro de un amplio rango dependiendo de los patógenos que se deba controlar, del tipo de cultivo, de la etapa de crecimiento del cultivo, de las condiciones climáticas y de los respectivos compuestos o composición de la invención que se utilicen. Esta cantidad se puede determinar mediante pruebas a campo sistemáticas que se encuentran dentro de la capacidad de un especialista en el arte. Las enfermedades causadas por patógenos bacterianos, por ejemplo, por especies de *Xanthomonas* (por ejemplo, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*), especies de *Pseudomonas* (por ejemplo, *Pseudomonas syringae* pv. *Lachrymans*), especies de *Erwinia* (por ejemplo, *Erwinia amylovora*) pueden ser controladas por los compuestos de la presente invención. Los compuestos

de Fórmula (III) también pueden ser eficaces para controlar los hongos fitopatógenos en las plantas.

Plantas y partes de plantas

Los compuestos y la composición de la invención se pueden aplicar a cualquier planta o partes de la planta.

Plantas se refiere a todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo a las plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener mediante procedimientos convencionales de cría y optimización o mediante procedimientos de biotecnológica e ingeniería genética o por combinaciones de estos procedimientos, incluyendo a las plantas modificadas genéticamente (OGM [por las siglas de Organismos Genéticamente Modificados] o plantas transgénicas) y los cultivares de plantas que puedan estar protegidos o no por los derechos de los productores de semillas y plantas.

Plantas genéticamente modificadas (OGM)

Las plantas modificadas genéticamente (OGM o plantas transgénicas) son plantas en las que se ha integrado de manera estable un gen heterólogo en el genoma. La expresión "gen heterólogo gene" se refiere esencialmente a un gen provisto o ensamblado fuera de la planta y cuando se introduce en el genoma nuclear, de cloroplastos o mitocondrial le provee a la planta transformada propiedades agronómicas u otras propiedades nuevas o mejoradas mediante la expresión de una proteína o polipéptido de interés o disminuyendo la regulación o silenciando otros genes que están presentes en la planta (usando, por ejemplo, tecnología antisentido, tecnología de cosupresión, tecnología de interferencia de ARN – ARNi – o tecnología de microARN – miARN -). Un gen heterólogo ubicado en el genoma también se denomina transgen. Un transgen definido por su ubicación particular en el genoma de la planta se conoce como evento de transformación o transgénico.

Los cultivares de plantas se refieren a plantas que tienen propiedades ("características") nuevas y que se obtuvieron mediante cría convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Pueden ser cultivares, variedades, biotipos o genotipos.

Se entiende que las partes de la planta se refiere a todas las partes y órganos de las plantas sobre el suelo y por debajo del mismo, como brotes, hojas, agujas, tallos, tallos, flores, cuerpos frutales, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de plantas también incluyen material de cultivo cosechado y material de propagación vegetativa y generativa, por ejemplo, estacas, tubérculos, rizomas, esquejes y semillas.

Las plantas que pueden ser tratadas de acuerdo con los procedimientos de la invención incluyen las siguientes: algodón, lino, vid, frutales, verduras, tales como *Rosaceae* sp. (por ejemplo frutos pomos tales como manzanas y peras, pero también frutos de carozo tales como damascos, cerezas, almendras y duraznos, y bayas tales como las frutillas), *Ribesioideae* sp., *Juglandaceae* sp., *Betulaceae* sp., *Anacardiaceae* sp., *Fagaceae* sp., *Moraceae* sp., *Oleaceae* sp., *Actinidaceae* sp., *Lauraceae* sp., *Musaceae* sp. (por ejemplo, bananeros y plantaciones de bananas), *Rubiaceae* sp. (por ejemplo, café), *Theaceae* sp., *Sterculiaceae* sp., *Rutaceae* sp. (por ejemplo limones, naranjas y pomelos); *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, cebolla), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo guisantes); las principales plantas de cultivo, tales como *Graminaeae* sp. (por ejemplo, maíz, césped, cereales como el trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y trigo tritical), *Asteraceae* sp. (por ejemplo girasol), *Brassicaceae* sp. (por ejemplo, repollo blanco, repollo rojo, brócoli, coliflor, repollitos de Bruselas, pak choi, coles, rábanos y colza, mostaza, rábano picante y berro), *Fabaceae* sp. (por ejemplo poroto, maníes), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo, soja), *Solanaceae* sp. (por ejemplo papas), *Chenopodiaceae* sp. (por ejemplo, remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelga suiza, remolacha); plantas útiles y plantas ornamentales para jardines y zonas boscosas; y variedades modificadas genéticamente de cada una de estas plantas.

Las plantas y los cultivares de plantas que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas que son resistentes contra uno o más tipos de estrés bióticos, es decir, dichas plantas muestran una mejor defensa contra las plagas animales y microbianas, por ejemplo contra nematodos, insectos, ácaros; hongos, bacterias, virus y/o viroides fitopatógenos.

Las plantas y los cultivares de plantas que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a aquellas plantas que son resistentes a uno o más tipos de estrés abióticos. Las condiciones de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequía, exposición a temperaturas frías, exposición a calor, estrés osmótico, inundaciones, mayor salinidad del suelo, mayor exposición a minerales, exposición a ozono, gran exposición a luz, disponibilidad limitada de nutrientes con nitrógeno, disponibilidad limitada de nutrientes con fósforo, evitación de sombra.

Las plantas y los cultivares de plantas que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a aquellas plantas que se caracterizan por poseer características de rendimiento mejoradas. El aumento del rendimiento de dichas plantas puede ser el resultado, por ejemplo, de una mejor fisiología, crecimiento y desarrollo de la planta, tal como la eficiencia en el uso del agua, eficiencia en la retención de agua, uso mejorado de nitrógeno, mejor asimilación de carbono, fotosíntesis mejorada, mayor eficiencia de la germinación y maduración acelerada. El rendimiento también se puede ver afectado por una arquitectura mejorada de la planta (en condiciones de estrés y sin estrés), que incluye, entre otras cosas, la floración temprana, el control de la floración para la producción de semillas híbridas, el vigor de los plantones, el tamaño de la planta, la distancia y el número de entrenudos, el crecimiento de la raíz, el tamaño de las

semillas, el tamaño de la fruta, el tamaño de la vaina, el número de vainas o mazorcas, el número de semillas por vaina o mazorca, la masa de la semilla, mejora del llenado de la semilla, reducción de la dispersión de la semilla, reducción de la dehiscencia de la vaina y resistencia al vuelco. Otros caracteres de rendimiento incluyen la composición de las semillas, tal como el contenido de carbohidratos y la composición, por ejemplo, de algodón o almidón, el contenido de proteínas, el contenido y la composición de aceites, el valor nutricional, una reducción en los compuestos anti-nutricionales, una procesabilidad mejorada y una mejor estabilidad al almacenamiento.

Las plantas y cultivares de plantas que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas que son plantas híbridas que ya expresan la característica de heterosis o vigor híbrido que generalmente da como resultado un mayor rendimiento, vigor, salud y resistencia a los tipos de estrés bióticos y abióticos. Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos mediante procedimientos de biotecnología de las plantas, tales como la ingeniería genética) que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas que son plantas tolerantes a los herbicidas, es decir, plantas tolerantes a uno o más herbicidas. Dichas plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que imparte dicha tolerancia a herbicidas.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos por procedimientos de biotecnología de plantas como la ingeniería genética) que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas que son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se han hecho resistentes al ataque de ciertos insectos diana. Dichas plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que imparte dicha resistencia a insectos.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos mediante procedimientos de biotecnología de las plantas, como la ingeniería genética), que se pueden tratar con los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas que son plantas transgénicas resistentes a enfermedades, es decir, plantas que se han hecho resistentes al ataque de ciertos insectos diana. Dichas plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que imparte dicha resistencia a insectos.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos por procedimientos de biotecnología de plantas, como la ingeniería genética) que se pueden tratar con los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas que son tolerantes a los tipos de estrés abióticos. Dichas plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que imparte dicha resistencia a estrés.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos por procedimientos de biotecnología de plantas como la ingeniería genética) que se pueden tratar con los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas que muestran una cantidad, calidad y/o estabilidad de almacenamiento alteradas del producto cosechado y/o propiedades alteradas de ingredientes específicos del producto cosechado.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos mediante procedimientos de biotecnología de plantas, como la ingeniería genética), que se pueden tratar con los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas, como las plantas de algodón, con características de fibra alteradas. Dichas plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que imparte tales características de fibras alteradas.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos por procedimientos de biotecnología de plantas como la ingeniería genética) que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas, tales como colza oleaginosa o plantas de *Brassica* relacionadas, con características del perfil del aceite alteradas. Dichas plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que imparte dichas características de perfil de aceite alteradas.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos por procedimientos de biotecnología de plantas como la ingeniería genética) que se pueden tratar mediante los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas, tales como colza oleaginosa o plantas de *Brassica* relacionadas, con características alteradas de desgrane de semillas. Dichas plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte dichas características de desgrane de semillas alteradas e incluyen plantas tales como plantas de colza oleaginosa con un desgrane de semillas demorada o reducida.

Las plantas y los cultivares de plantas (obtenidos mediante procedimientos de biotecnología de plantas como la ingeniería genética) que se pueden tratar con los procedimientos descritos anteriormente incluyen a las plantas y cultivares de plantas, como las plantas de tabaco, con patrones de modificación de postraducción de proteínas alterados.

Los aspectos de la presente divulgación se podrá comprender adicionalmente a la luz de los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente divulgación en modo alguno.

EJEMPLOS

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 5-(4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil)-6-oxa-4-azaspiro[2,4]hept-4-en-7-ona

(compuesto III.01)

Paso 1: Preparación de 1-[[[4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXI.01)

A una solución de 200 mg (0,66 mmol) de ácido 4,5-dibromo-3-fluorotiofen-2-carboxílico y 170 mg (1,32 mmol) de clorhidrato de 1-aminociclopropancarboxilato de etilo (1:1) disuelto en 3 ml de tetrahidrofurano se agregó 0,14 ml (1,00 mmol) de trietilamina seguido por 0,59 ml (1,00 mmol) de una solución al 50% (p/p) de anhídrido propanfosónico en acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente *n*-heptano/acetato de etilo) para dar 230 mg (83% de pureza, 70% de rendimiento) de 1-[[[4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo. LogP = 3,15. (M+H) = 414.

Paso 2: Preparación de ácido 1-[[[4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxílico (compuesto XXI.03)

A una solución de 239 mg (0,58 mmol) de 1-[[[4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo disuelto en 3 ml de tetrahidrofurano se agregó por gotas 1,15 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (1,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó cuidadosamente con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 158 mg (90% de pureza, 64% de rendimiento) de ácido 1-[[[4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxílico. LogP = 2,15. (M+H) = 408.

Paso 3: Preparación de 5-(4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil)-6-oxa-4-azaspiro[2,4]hept-4-en-7-ona (compuesto III.01)

A una suspensión de 1,15 g (2,97 mmol) de ácido 1-[[[4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxílico en 50 ml de diclorometano se agregaron unas pocas gotas de *N,N*-dimetilformamida seguido por 0,31 ml (3,57 mmol) de cloruro de oxalilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de *n*-heptano/acetato de etilo) para dar 270 mg (98% de pureza, 23% de rendimiento) de 5-(4,5-dibromo-3-fluoro-2-tienil)-6-oxa-4-azaspiro[2,4]hept-4-en-7-ona. LogP = 3,58. (M+H) = 368.

Ejemplo de preparación 2: Preparación del intermediario 1-[[[4,5-dicloro-3-metil-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXI.11)

En un vial para microondas de 5 mL bajo una atmósfera inerte, se agregaron 100 mg (0,23 mmol) de 1-[[[4,5-dicloro-3-yodo-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXI.08), 21 mg (0,34 mmol) de ácido metilborónico, 2,6 mg (0,01 mmol) de acetato de paladio(II), 6,5 mg (0,02 mmol) de triciclohexilfosfina y 172 mg (0,80 mmol) de fosfato de potasio tribásico de forma sucesiva, seguido por tolueno desgaseado (1,25 ml) y agua (0,13 ml). El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un cartucho Chem Elut™ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente *n*-heptano/acetato de etilo) para dar 29 mg (100% de pureza, 39% de rendimiento) de 1-[[[4,5-dicloro-3-metil-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo como un sólido blanco. LogP = 3,16. (M+H) = 322.

Ejemplo de preparación 3: Preparación del intermediario 1-[[[3,4,5-tricloro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXI.05)

Paso 1: Preparación de 1-[[[3-amino-4,5-dicloro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXVIII.01)

A una solución de 150 mg (0,60 mmol) de clorhidrato de ácido 3-amino-4,5-diclorotiofen-2-carboxílico (1:1) (compuesto XXXa,02) y 255 mg (1,50 mmol) de clorhidrato de 1-aminociclopropancarboxilato de etilo (1:1) disuelto en 4,0 ml de diclorometano se agregó 0,45 ml (2,59 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina seguido por una solución de 255 mg (1,50 mmol) de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio en 2,0 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa (gradiente de acetonitrilo/solución acuosa de ácido fórmico (1%)) para dar 69 mg (100% de pureza, 35% de rendimiento) de 1-[[[3-amino-4,5-dicloro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo como un sólido blanco. LogP = 2,77. (M+H) = 323.

Paso 2: Preparación de 1-[[[3,4,5-tricloro-2-tienil]carbonil]amino]ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXI.05)

A una solución de cloruro de cobre(I) (9,8 mg, 0,10 mmol) en 0,5 ml de acetonitrilo anhidro se agregó por gotas nitrito de *ter*-butilo (13 µl, 0,10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de la adición por gotas de una solución de 25 mg (0,06 mmol) de 1-[(3-amino-4,5-dicloro-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo en 0,5 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se acidificó cuidadosamente con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa (gradiente de acetonitrilo/solución acuosa de ácido fórmico (1%)) para dar 12 mg (93% de pureza, 48% de rendimiento) de 1-[(3,4,5-tricloro-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo como un sólido beige. LogP = 3,40. (M) = 341.

Ejemplo de preparación 4: Preparación del intermediario 1-[(4,5-dibromo-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXI.02)

Paso 1: Preparación de 1-[(4-bromo-5-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXVa.01)

A una solución de 92 mg (0,27 mmol) de ácido 4-bromo-5-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-metiltiofen-2-carboxílico (compuesto XXVIIa.02) y 67 mg (0,41 mmol) de clorhidrato de 1-aminociclopropancarboxilato de etilo disuelto en 1,4 ml de diclorometano se agregó 0,14 ml (0,82 mmol) de N,N-diisopropiletilamina seguido por 135 mg (0,35 mmol) de hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[*bis*(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridinio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un cartucho Chem Elut™ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de *n*-heptano/acetato de etilo) para dar 95 mg (93% de pureza, 72% de rendimiento) de 1-[(4-bromo-5-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo como un sólido anaranjado. LogP = 3,28. (M+H) = 447.

Paso 2: Preparación de 1-[(5-amino-4-bromo-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXIVa.01)

A una solución de 60 mg (0,13 mmol) de 1-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato en 0,60 ml de cloroformo se agregaron 0,62 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión preparativa (gradiente de acetonitrilo/solución acuosa de acetato de amonio (1 mM)) para dar 35 mg (100% de pureza, 74% de rendimiento) de 1-[(5-amino-4-bromo-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo como un sólido blanco. LogP = 1,92. (M+H) = 347.

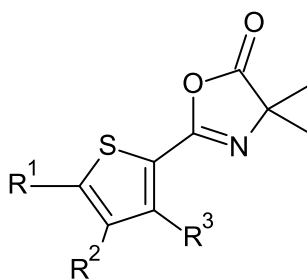
Paso 3: Preparación de 1-[(4,5-dibromo-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo (compuesto XXI.02)

A una solución de bromuro de cobre(II) (28,9 mg, 0,13 mmol) en 0,5 ml de acetonitrilo anhidro se agregó por gotas de nitrito de *ter*-butilo (17 µl, 0,13 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de la adición por gotas de una solución de 30 mg (0,08 mmol) de 1-[(5-amino-4-bromo-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo en 0,7 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se acidificó cuidadosamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de *n*-heptano/acetato de etilo) para dar 11 mg (100% de pureza, 31% de rendimiento) de 1-[(4,5-dibromo-3-metil-2-tienil)carbonil]amino}ciclopropancarboxilato de etilo como un sólido blanco. LogP = 3,19. (M+H) = 410.

Compuestos de ejemplo

Los compuestos de acuerdo con la invención que se muestran en las Tablas III.1, III.2, III.3, III.4, III.5, III.6 y III.7 se prepararon de manera análoga al ejemplo provisto precedentemente y/o de acuerdo con la descripción general de los procedimientos divulgados en la presente.

La siguiente tabla III.1 ilustra de manera no limitante ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (III).



(III)

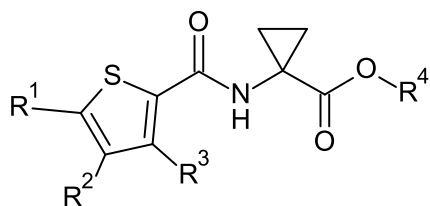
Tabla III.1:

Ej. N°	R ¹	R ²	R ³	LogP
III.01	Br	Br	F	3,57 ^[a]
III.02	Br	Br	Me	4,33 ^[a]
III.03	Cl	Cl	Cl	4,01 ^[a]
III.04	Cl	Cl	Me	4,30 ^[a]
III.05	Br	Br	I	4,30 ^[a]
III.06	Br	Br	Br	4,15 ^[a]
III.07	Cl	Cl	Br	4,12 ^[a]
III.08	Br	Br	Cl	4,08 ^[a]
III.09	Cl	Cl	I	4,23 ^[a]

Nota: Me: metilo

- 5 Los intermediarios de acuerdo con la invención que se muestran en las siguientes tablas se prepararon de manera análoga a los ejemplos provistos precedentemente y/o de acuerdo con la descripción general de los procedimientos que se divulgan en la presente.

La siguiente tabla III.2 ilustra de manera no limitante ejemplos de intermediarios de acuerdo con la fórmula (XXI).



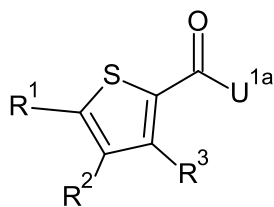
(XXI)

Tabla III.2:

N° Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LogP
XXI.01	Br	Br	F	Et	3,17 ^[a]
XXI.02	Br	Br	Me	Et	3,22 ^[a]
XXI.03	Br	Br	F	H	2,14 ^[a]
XXI.04	Br	Br	Me	H	2,25 ^[a]

XXI.05	Cl	Cl	Cl	Et	3,41 ^[a]
XXI.06	Cl	Cl	Cl	H	2,06 ^[a]
XXI.07	Cl	Cl	Br	Et	3,45 ^[a]
XXI.08	Cl	Cl	I	Et	3,39 ^[a]
XXI.09	Cl	Cl	I	H	2,34 ^[a]
XXI.10	Br	Br	I	Et	3,41 ^[a]
XXI.11	Cl	Cl	Me	Et	3,16 ^[a]
XXI.12	Cl	Cl	Me	Me	2,75 ^[a]
XXI.13	Br	Br	I	Me	3,06 ^[a]
XXI.14	Cl	Cl	Me	H	2,17 ^[a]
XXI.15	Br	Br	I	H	2,43 ^[a]
XXI.16	Br	Br	Cl	Et	3,51 ^[a]
XXI.17	Br	Br	Cl	Me	3,06 ^[a]
XXI.18	Br	Br	Br	Me	3,11 ^[a]
XXI.19	Cl	Cl	Br	Me	3,06 ^[a]
XXI.20	Br	Br	Cl	H	2,41 ^[a]
XXI.21	Br	Br	Br	H	2,43 ^[a]
XXI.22	Cl	Cl	Br	H	2,37 ^[a]
XXI.23	Cl	Cl	Cl	Me	3,04 ^[a]
XXI.24	Br	Br	F	Me	2,77 ^[a]
XXI.25	Br	Br	Me	Me	2,86 ^[a]
Nota: Me: metilo; Et: etilo					

La siguiente tabla III.3 ilustra de manera no limitante ejemplos de intermediarios de acuerdo con la fórmula (XXIIa).



(XXIIa)

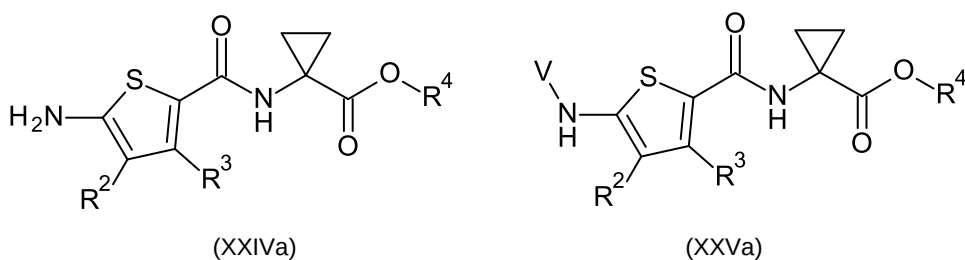
Tabla III.3:

N° Ej.	R ¹	R ²	R ³	U ^{1a}	LogP
XXIIa.01	Cl	Cl	Br	OE _t	4,58 ^[a]
XXIIa.02	Br	Br	I	OE _t	4,78 ^[a]
XXIIa.03	Cl	Cl	I	OH	2,64 ^[a]

XXIIa.04	Cl	Cl	I	OMe	4,15 ^[a]
XXIIa.05	Br	Br	I	OMe	4,20 ^[a]
XXIIa.06	Cl	Cl	Br	OH	2,52 ^[a]
XXIIa.07	Cl	Cl	I	OEt	4,73 ^[b]
XXIIa.08	Br	Br	F	2-metilpropoxi	5,31 ^[a]
XXIIa.09	Cl	Cl	Br	OMe	4,11 ^[a]
XXIIa.10	Br	Br	Me	2-metilpropoxi	6,12 ^[a]
XXIIa.11	Cl	Cl	Me	OEt	4,80 ^[a]
XXIIa.12	Cl	Cl	Me	2-metilpropoxi	6,05 ^[a]
XXIIa.13	Cl	Cl	Cl	2-metilpropoxi	5,75 ^[a]

Nota: Me: metilo

La siguiente tabla III.4 ilustra de manera no limitante ejemplos de intermediarios de acuerdo con la fórmula (XXIVa) y (XXVa).



5

Tabla III.4:

N° Ej.	R ²	R ³	R ⁴	V	LogP
XXIVa.01	Br	Me	Et		1,97 ^[a]
XXVa.01	Br	Me	Et	<i>ter</i> -butoxicarbonilo	3,44 ^[b]
Nota: Et: etilo					

La siguiente tabla III.5 ilustra de manera no limitante ejemplos de intermediarios de acuerdo con la fórmula (XXVIIa).

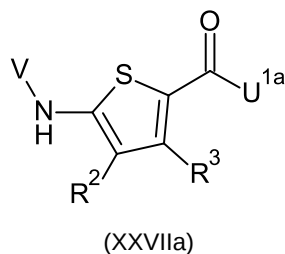


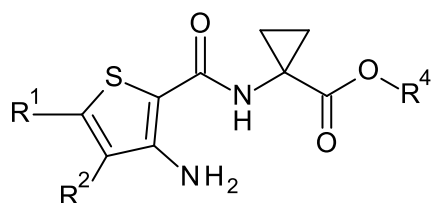
Tabla III.5:

N° Ej.	R ²	R ³	U ^{1a}	V	LogP
XXVIIa.01	Br	Me	OEt	<i>ter</i> -butoxicarbonilo	4,62 ^[a]

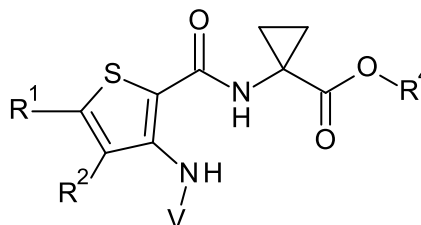
10

XXVIIa.02	Br	Me	OH	<i>ter</i> -butoxicarbonilo	2,86 ^[a]
Nota: Me: metilo; Et: etilo					

La siguiente tabla III.6 ilustra de manera no limitante ejemplos de intermediarios de acuerdo con la fórmula (XXVIII) y (XXIXa).



(XXVIII)

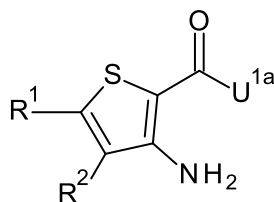


(XXIXa)

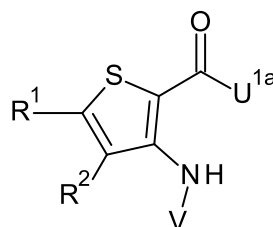
Tabla III.6:

Nº Ej.	R ¹	R ²	R ⁴	V	LogP
XXVIII.01	Cl	Cl	Et		2,77 ^[a]
XXIXa.01	Cl	Cl	Et	<i>ter</i> -butoxicarbonilo	3,34 ^[a]
Nota: Et: etilo					

La siguiente tabla III.7 ilustra de manera no limitante ejemplos de intermediarios de acuerdo con la fórmula (XXXa) y (XXXIa).



(XXXa)



(XXXIa)

Tabla III.7:

Nº Ej.	R ¹	R ²	U ^{1a}	V	LogP
XXXa.01	Br	Br	OMe	-	3,15 ^[a]
XXXa.02	Cl	Cl	OH	-	2,05 ^[a]
XXXIa.01	Br	Br	OMe	acetilo	2,01 ^[a]
XXXIa.02	Br	Br	OH	acetilo	1,39 ^[a]
Nota: Me: metilo; acetilo: -C(=O)-CH ₃					

En las tablas precedentes, la medición de los valores de LogP se llevó a cabo de acuerdo con la directiva EEC 79/831 Anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) en columnas en fase reversa con los siguientes procedimientos:

^[a] El valor LogP se determina mediante medición de LC-UV, en un rango ácido, con 0,1% de ácido fórmico en agua y acetonitrilo como eluyente (gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo).

^[b] El valor LogP se determina mediante medición de LC-UV, en un rango neutro, con una solución 0,001 molar de acetato de amonio en agua y acetonitrilo como eluyente (gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo).

- 5 ^[c] El valor LogP se determina mediante medición de LC-UV, en un rango ácido, con 0,1% de ácido fosfórico y acetonitrilo como eluyente (gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo).

Si hay más de un valor LogP disponible con el mismo procedimiento, se indican todos los valores y están separados por “+”.

- 10 La calibración se efectuó con alcan-2-onas de cadena lineal (de 3 a 16 átomos de carbonos) con valores LogP conocidos (la medición de los valores LogP se efectuó usando tiempos de retención con interpolación lineal entre alcanonas sucesivas). Los valores lambda-máx se determinaron usando espectros UV de entre 200 nm y 400 nm y los valores pico de las señales cromatográficas.

Listados de los picos de RMN

La tabla A provee los datos de RMN (¹H) de algunos compuestos provistos en las tablas precedentes.

- 15 Los datos de 1H-RMN de los ejemplos seleccionados se escriben en la forma de listados de picos de 1H-RMN. Cada pico de señal está acompañado del valor δ en ppm y la intensidad de la señal entre paréntesis. Se utiliza punto y coma entre el valor δ y los pares de intensidad de señales como separadores.

La lista de picos de un ejemplo toma entonces la siguiente forma:

δ_1 (intensidad₁); δ_2 (intensidad₂);; δ_i (intensidad_i);; δ_n (intensidad_n)

- 20 La intensidad de las señales agudas correlaciona con la altura de las señales en un ejemplo gráfico de un espectro RMN en cm y muestra la relación real de las intensidades de las señales. En el caso de señales anchas, pueden mostrarse varios picos o el medio de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal más intensa del espectro.

- 25 Para calibrar el desplazamiento químico de los espectros 1H, se emplea tetrametilsilano y/o el desplazamiento químico del disolvente usado, especialmente en el caso de los espectros medidos en DMSO. Por lo tanto, en los listados de los picos de RMN, puede aparecer un pico de tetrametilsilano pero no necesariamente.

Las listas de picos 1H-RMN son similares a los gráficos de 1H-RMN clásicos y por lo tanto contienen usualmente todos los picos que se enumeran en la interpretación clásica de RMN.

- 30 Adicionalmente pueden mostrarse como en gráficos de 1H-RMN clásicos señales de disolventes, estereoisómeros de los compuestos deseados, que son también objeto de la invención, y/o picos de impurezas.

Para mostrar señales de compuestos en el rango delta de disolventes y/o agua, los picos usuales de disolventes, por ejemplo los picos de DMSO en DMSO-D₆ y el pico de agua, se muestran en las listas de picos 1H-RMN y usualmente tienen en promedio una intensidad alta .

- 35 Los picos de estereoisómeros de los compuestos deseados y/o picos de impurezas usualmente tienen en promedio una intensidad menor que los picos de los compuestos deseados (por ejemplo con una pureza >90%).

Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos para el procedimiento de preparación específico. Por lo tanto sus picos pueden ayudar a reconocer la reproducción del procedimiento de preparación de la presente por medio de “huellas digitales de subproductos”.

- 40 Los especialistas que calculan los picos de los compuestos deseados con procedimientos conocidos (MestreC, simulación ACD, pero también con valores esperados evaluados empíricamente) pueden aislar los picos de los compuestos deseados según sea necesario usando opcionalmente filtros de intensidad adicionales. Este aislamiento sería similar a la selección de picos relevantes de una interpretación de 1H-RMN clásica.

Pueden encontrarse detalles adicionales de la descripción de los datos de RMN con listas de picos en la publicación “Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications” de Research Disclosure Database número 564025.

- 45 Tabla A: Listas de picos de RMN

III.01: ¹H-NMR(499,9 MHz, d₆-DMSO):

δ = 5,7567 (0,4); 3,3138 (12,9); 2,6319 (0,3); 2,5116 (3,6); 2,5081 (7,8); 2,5045 (10,8); 2,5009 (8,0); 2,4975 (4,0); 1,9398 (5,3); 1,9297 (13,5); 1,9214 (16,0); 1,9125 (7,1); 1,8808 (0,7); 1,7749 (0,6); 1,7432 (7,1); 1,7343

(15,7); 1,7260 (14,1); 1,7159 (5,6)
III.02: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2984 (7,9); 2,6242 (16,0); 1,9435 (0,8); 1,9391 (0,6); 1,9230 (2,0); 1,9112 (3,0); 1,9098 (3,2); 1,8989 (2,0); 1,8907 (0,9); 1,8550 (0,9); 1,8468 (2,0); 1,8359 (3,5); 1,8227 (2,0); 1,8065 (0,6); 1,8021 (0,8); 1,5848 (6,9); 1,2913 (1,0); 0,0370 (6,9)
III.03: $^1\text{H-NMR}$ (400,2 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 8,3098 (1,5); 5,7486 (16,0); 3,6175 (1,0); 3,3270 (231,4); 3,1773 (2,1); 3,1641 (2,1); 2,6768 (1,1); 2,6723 (1,5); 2,6677 (1,2); 2,5256 (5,1); 2,5122 (99,9); 2,5079 (199,2); 2,5034 (259,1); 2,4988 (186,3); 2,4944 (90,9); 2,3346 (1,1); 2,3301 (1,5); 2,3256 (1,1); 1,9754 (5,0); 1,9624 (12,1); 1,9520 (15,2); 1,9412 (6,8); 1,9015 (0,7); 1,8219 (0,8); 1,7825 (7,1); 1,7715 (15,2); 1,7612 (11,9); 1,7482 (5,0); 1,2338 (0,4); 0,0079 (0,5); -0,0002 (16,9); -0,0085 (0,6)
III.04: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2983 (1,8); 2,5685 (0,4); 2,5658 (0,5); 2,5580 (16,0); 2,5505 (0,5); 1,9388 (0,8); 1,9348 (0,5); 1,9182 (2,0); 1,9050 (3,0); 1,8941 (2,0); 1,8867 (0,9); 1,8507 (0,9); 1,8433 (2,0); 1,8325 (3,2); 1,8192 (2,0); 1,8026 (0,6); 1,7986 (0,8); 1,5973 (1,2); 0,0360 (2,2)
III.05: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2986 (30,2); 2,0160 (2,0); 2,0062 (1,8); 1,9964 (4,7); 1,9830 (7,1); 1,9710 (4,1); 1,9443 (1,2); 1,9223 (1,2); 1,8956 (4,2); 1,8836 (7,3); 1,8702 (4,8); 1,8604 (1,8); 1,8506 (2,0); 1,5790 (16,0); 1,3221 (0,5); 1,2926 (1,7); 0,0486 (1,2); 0,0378 (37,0); 0,0268 (1,4)
III.06: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2989 (22,6); 2,0148 (3,8); 2,0049 (3,6); 1,9951 (9,6); 1,9820 (16,0); 1,9697 (8,4); 1,9431 (2,6); 1,9211 (2,5); 1,8944 (8,3); 1,8820 (15,9); 1,8690 (9,9); 1,8592 (4,0); 1,8494 (4,1); 1,5981 (2,3); 1,2903 (1,1); 0,8961 (0,6); 0,8759 (0,6); 0,1069 (1,3); 0,0472 (0,8); 0,0365 (27,8); 0,0258 (1,3)
III.07: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2990 (19,6); 2,0133 (4,1); 2,0037 (3,8); 1,9936 (9,9); 1,9803 (16,0); 1,9682 (8,9); 1,9432 (2,7); 1,9198 (2,7); 1,8949 (8,8); 1,8827 (15,7); 1,8695 (10,2); 1,8594 (4,0); 1,8498 (4,2); 1,6036 (1,4); 1,3209 (0,4); 1,2898 (1,0); 0,8905 (0,3); 0,8754 (0,4); 0,1071 (1,9); 0,0473 (0,8); 0,0364 (24,3); 0,0256 (1,1)
III.08: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2989 (10,4); 5,3379 (0,5); 2,0110 (4,0); 2,0013 (3,7); 1,9912 (9,8); 1,9781 (15,8); 1,9659 (8,6); 1,9405 (2,6); 1,9175 (2,6); 1,8921 (8,7); 1,8799 (16,0); 1,8667 (10,2); 1,8567 (4,0); 1,8470 (4,2); 1,6009 (4,8); 1,2892 (1,1); 0,1063 (0,4); 0,0463 (0,4); 0,0355 (13,4); 0,0248 (0,6)
III.09: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2989 (18,1); 2,0155 (1,9); 2,0057 (1,7); 1,9958 (4,6); 1,9825 (7,2); 1,9704 (4,0); 1,9444 (1,2); 1,9219 (1,2); 1,8960 (4,0); 1,8838 (7,2); 1,8706 (4,6); 1,8606 (1,8); 1,8509 (1,9); 1,5846 (16,0); 1,2920 (1,0); 0,1069 (0,5); 0,0482 (0,6); 0,0374 (15,9); 0,0266 (0,6)
XXI.01: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,2999 (33,9); 6,7647 (1,0); 6,7421 (0,9); 4,2402 (2,3); 4,2164 (7,4); 4,1927 (7,5); 4,1689 (2,4); 1,7252 (2,0); 1,7084 (5,5); 1,6976 (5,6); 1,6822 (2,4); 1,5847 (15,0); 1,3430 (2,6); 1,3276 (5,7); 1,3168 (5,8); 1,2954 (8,2); 1,2717 (16,0); 1,2479 (7,6); 0,0492 (1,3); 0,0384 (36,8); 0,0275 (1,5)
XXI.02: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, CDCl_3): δ = 7,3003 (1,0); 7,2986 (1,5); 6,3764 (1,2); 4,2324 (1,2); 4,2086 (3,8); 4,1848 (3,9); 4,1611 (1,3); 2,5627 (16,0); 1,6980 (1,1); 1,6813 (3,2); 1,6706 (3,3); 1,6552 (1,6); 1,3267 (1,4); 1,3116 (3,3); 1,3006 (3,4); 1,2932 (4,3); 1,2840 (1,4); 1,2694 (8,2); 1,2456 (3,9); 0,0340 (1,2); 0,0321 (2,0)
XXI.03: $^1\text{H-NMR}$ (300,2 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 12,5720 (0,6); 12,5379 (0,5); 12,5236 (0,4); 8,7215 (5,1); 7,7972 (0,4); 7,7207 (0,4); 3,6433 (0,6); 3,6220 (1,2); 3,5998 (0,6); 3,5228 (0,4); 3,3485 (16,0); 2,8409 (0,5); 2,5286 (27,4); 2,5227 (37,0); 2,5168 (27,2); 2,2048 (0,4); 1,8025 (0,5); 1,7921 (0,6); 1,7806 (1,4); 1,7587 (0,5); 1,4390 (3,0); 1,4224 (7,5); 1,4116 (8,1);

ES 2 948 578 T3

1,3978 (3,4); 1,3755 (3,4); 1,3450 (0,4); 1,2560 (1,3); 1,2234 (0,4); 1,1892 (0,9); 1,1728 (3,8); 1,1588 (8,0); 1,1478 (7,4); 1,1313 (2,8); 0,0204 (22,7)
XXI.04: 1H-NMR(499,9 MHz, d6-DMSO): δ = 12,4961 (2,0); 8,7878 (13,5); 3,3226 (11,2); 2,5437 (0,5); 2,5119 (15,4); 2,5084 (22,0); 2,5049 (17,8); 2,4800 (0,4); 2,4158 (70,6); 2,2841 (0,4); 2,0928 (6,3); 1,4392 (0,4); 1,4307 (0,4); 1,4239 (0,5); 1,4083 (5,6); 1,3989 (14,1); 1,3924 (16,0); 1,3839 (6,4); 1,3521 (0,6); 1,3056 (0,4); 1,2658 (0,7); 1,2420 (3,2); 1,2155 (0,4); 1,2021 (0,4); 1,1883 (0,6); 1,1763 (0,6); 1,1716 (0,8); 1,1622 (0,6); 1,1572 (1,2); 1,1482 (0,7); 1,1433 (0,7); 1,1222 (6,5); 1,1135 (14,8); 1,1070 (15,3); 1,0976 (5,6); 1,0670 (0,4); 0,8609 (0,5)
XXI.05: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3): δ = 7,4036 (1,8); 7,2986 (3,0); 4,2389 (2,4); 4,2151 (7,5); 4,1914 (7,6); 4,1676 (2,5); 1,7275 (2,1); 1,7106 (6,0); 1,6998 (6,1); 1,6845 (2,7); 1,6388 (3,0); 1,3739 (2,8); 1,3586 (6,2); 1,3477 (6,2); 1,3308 (2,2); 1,2923 (8,0); 1,2685 (16,0); 1,2447 (7,7); 0,0325 (3,7)
XXI.06: 1H-NMR(499,9 MHz, d6-DMSO): δ = 12,5814 (2,4); 8,7865 (14,0); 3,6061 (0,4); 3,5976 (0,5); 3,5930 (1,0); 3,5885 (0,5); 3,5799 (0,4); 2,5065 (1,2); 2,5031 (1,5); 2,4997 (1,1); 1,7630 (0,5); 1,7567 (0,6); 1,7499 (1,2); 1,7432 (0,6); 1,7369 (0,5); 1,4652 (0,8); 1,4348 (6,7); 1,4252 (15,1); 1,4187 (16,0); 1,4100 (6,6); 1,3784 (0,6); 1,2628 (0,3); 1,2495 (0,4); 1,2313 (0,4); 1,2175 (0,5); 1,1965 (1,0); 1,1648 (7,6); 1,1560 (15,8); 1,1495 (15,3); 1,1400 (5,6); 1,1095 (0,4)
XXI.07: 1H-NMR(400,2 MHz, d6-DMSO): δ = 9,0297 (2,9); 4,1005 (2,1); 4,0828 (6,7); 4,0651 (6,7); 4,0473 (2,1); 3,3285 (11,9); 2,5220 (0,4); 2,5133 (6,0); 2,5088 (12,5); 2,5042 (16,6); 2,4995 (12,0); 2,4950 (5,9); 1,4637 (1,8); 1,4515 (4,4); 1,4431 (4,8); 1,4322 (2,0); 1,1946 (2,2); 1,1820 (10,0); 1,1753 (4,9); 1,1641 (16,0); 1,1463 (7,1); -0,0002 (0,4)
XXI.08: 1H-NMR(499,9 MHz, d6-DMSO): δ = 9,1058 (3,8); 4,1569 (2,1); 4,1426 (6,5); 4,1284 (6,6); 4,1143 (2,1); 3,3757 (1,0); 2,5650 (0,4); 2,5615 (0,8); 2,5579 (1,0); 2,5543 (0,8); 2,5508 (0,4); 1,5126 (1,8); 1,5030 (4,7); 1,4964 (5,0); 1,4875 (2,0); 1,2481 (7,1); 1,2338 (16,0); 1,2238 (5,6); 1,2196 (9,1); 1,2076 (1,9)
XXI.09: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 12,5912 (0,3); 12,5704 (0,3); 8,9622 (5,6); 3,3582 (16,0); 2,5348 (7,3); 2,5289 (15,6); 2,5228 (21,8); 2,5167 (15,8); 2,5108 (7,3); 1,4582 (2,0); 1,4422 (5,0); 1,4314 (5,7); 1,4172 (2,5); 1,1587 (2,6); 1,1445 (5,5); 1,1336 (5,4); 1,1178 (2,0); 0,0317 (1,0); 0,0207 (30,4); 0,0098 (1,1)
XXI.10: 1H-NMR(400,2 MHz, d6-DMSO): δ = 9,0605 (4,1); 8,3150 (0,5); 4,1032 (2,2); 4,0855 (7,1); 4,0677 (7,1); 4,0500 (2,3); 3,3287 (15,8); 2,8923 (0,7); 2,7326 (0,6); 2,5263 (0,4); 2,5216 (0,6); 2,5128 (8,7); 2,5084 (18,0); 2,5038 (23,9); 2,4992 (17,7); 2,4948 (8,9); 1,4546 (1,8); 1,4425 (4,6); 1,4343 (5,1); 1,4233 (2,1); 1,1961 (7,7); 1,1783 (16,0); 1,1693 (2,6); 1,1604 (9,6); 1,1499 (5,1); 1,1378 (1,8); -0,0002 (0,5)
XXI.11: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3): δ = 7,2988 (1,9); 6,3620 (1,0); 4,2343 (1,2); 4,2105 (3,8); 4,1867 (3,9); 4,1630 (1,3); 2,5068 (16,0); 1,7004 (1,1); 1,6836 (3,0); 1,6728 (3,2); 1,6575 (1,6); 1,3307 (1,4); 1,3154 (3,2); 1,3046 (3,2); 1,2943 (4,3); 1,2880 (1,5); 1,2810 (0,4); 1,2706 (8,3); 1,2468 (4,0); 0,0328 (2,4)
XXI.12: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 8,9269 (2,0); 3,6346 (16,0); 3,3469 (6,1); 2,5345 (0,6); 2,5286 (1,2); 2,5225 (1,7); 2,5165 (1,2); 2,5106 (0,6); 2,3931 (15,8); 1,4833 (1,0); 1,4668 (2,6); 1,4557 (3,0); 1,4414 (1,3); 1,2147 (1,4); 1,2003 (2,9); 1,1892 (2,7); 1,1726 (1,0); 0,0193 (1,2)
XXI.13: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 9,0801 (2,6); 3,6446 (16,0); 3,3477 (11,1); 2,5279 (2,3); 2,5220 (3,1); 2,5161 (2,2); 1,4960 (1,0); 1,4795 (2,8); 1,4685 (3,1); 1,4541 (1,3); 1,2106 (1,4); 1,1961 (3,1); 1,1851 (2,9); 1,1685 (1,1); 0,0189 (2,7)
XXI.14: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 12,5404 (1,9); 8,8231 (14,5); 3,3591 (4,2); 2,6033 (0,4); 2,5223 (9,2); 2,4543 (0,4); 2,3887 (66,5); 2,3478

ES 2 948 578 T3

(1,4); 2,3221 (0,6); 2,1710 (0,4); 1,4862 (0,4); 1,4364 (5,7); 1,4204 (14,6); 1,4101 (16,0); 1,3963 (7,4); 1,3428 (0,7); 1,2499 (0,4); 1,2023 (0,8); 1,1494 (7,3); 1,1354 (15,6); 1,1251 (15,0); 1,1091 (5,8); 1,0595 (0,5); 0,0180 (4,6)
XXI,15: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 12,6292 (0,5); 12,5891 (0,6); 12,5706 (0,6); 12,5368 (0,5); 8,9512 (15,1); 6,8906 (0,3); 3,3471 (16,0); 2,5343 (14,3); 2,5283 (29,9); 2,5222 (40,7); 2,5161 (28,9); 2,5102 (13,1); 2,2042 (0,5); 2,0093 (1,1); 1,9289 (0,4); 1,4951 (0,3); 1,4457 (5,1); 1,4297 (12,6); 1,4189 (14,1); 1,4050 (6,2); 1,3753 (4,2); 1,3509 (0,6); 1,2561 (0,6); 1,2184 (0,5); 1,2012 (1,5); 1,1949 (1,1); 1,1708 (0,7); 1,1518 (6,7); 1,1379 (14,3); 1,1271 (13,5); 1,1112 (5,0); 0,0308 (1,6); 0,0200 (45,4); 0,0090 (1,5)
XXI,16: 1H-NMR(400,2 MHz, d6-DMSO): δ = 8,9370 (2,9); 8,3118 (0,8); 4,0946 (2,2); 4,0769 (7,2); 4,0592 (7,3); 4,0414 (2,3); 3,3293 (20,0); 2,5272 (0,4); 2,5224 (0,6); 2,5138 (8,8); 2,5093 (18,0); 2,5047 (23,6); 2,5001 (16,8); 2,4956 (8,0); 1,4601 (1,8); 1,4478 (4,6); 1,4395 (5,0); 1,4285 (2,1); 1,1997 (2,3); 1,1887 (4,9); 1,1803 (4,9); 1,1726 (8,1); 1,1682 (2,2); 1,1549 (16,0); 1,1371 (7,5); -0,0002 (1,1)
XXI,17: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3): δ = 7,4278 (0,8); 7,2987 (6,4); 5,3380 (0,4); 3,7510 (16,0); 1,7477 (1,0); 1,7308 (2,9); 1,7200 (2,9); 1,7045 (1,3); 1,5918 (2,3); 1,3759 (1,3); 1,3604 (2,9); 1,3496 (2,9); 1,3327 (1,0); 0,0366 (8,1)
XXI,18: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3): δ = 7,5803 (1,0); 7,2984 (4,3); 3,7517 (16,0); 1,7458 (1,1); 1,7289 (3,1); 1,7181 (3,2); 1,7027 (1,4); 1,5994 (1,5); 1,3788 (1,4); 1,3634 (3,2); 1,3526 (3,2); 1,3356 (1,2); 0,0357 (5,6)
XXI,19: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3): δ = 7,5601 (1,2); 7,3006 (3,1); 7,2980 (3,7); 7,2901 (1,0); 3,7551 (13,6); 3,7527 (16,0); 3,7448 (4,5); 1,7476 (1,1); 1,7309 (3,3); 1,7206 (4,0); 1,7117 (1,2); 1,7047 (1,6); 1,6963 (0,5); 1,6041 (1,8); 1,6015 (2,1); 1,5936 (0,6); 1,3815 (1,4); 1,3669 (3,5); 1,3565 (3,9); 1,3472 (1,2); 1,3403 (1,3); 1,3385 (1,3); 1,3304 (0,4); 0,0376 (4,0); 0,0349 (4,9); 0,0270 (1,4)
XXI,20: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 12,5766 (1,5); 8,8300 (3,7); 3,3459 (16,0); 2,5276 (8,8); 2,5217 (11,9); 2,5158 (8,8); 2,0084 (0,8); 1,4514 (1,4); 1,4350 (3,6); 1,4243 (4,0); 1,4102 (1,7); 1,1940 (0,5); 1,1760 (1,8); 1,1617 (3,8); 1,1509 (3,7); 1,1348 (1,4); 0,0297 (0,4); 0,0190 (8,8); 0,0081 (0,4)
XXI,21: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 12,5829 (1,4); 8,9016 (2,9); 3,3458 (16,0); 2,5336 (4,3); 2,5278 (8,8); 2,5218 (11,9); 2,5157 (8,7); 2,5099 (4,2); 2,0088 (0,5); 1,4513 (1,1); 1,4350 (2,6); 1,4244 (3,0); 1,4103 (1,3); 1,1942 (0,4); 1,1624 (1,4); 1,1480 (3,0); 1,1374 (2,8); 1,1211 (1,1); 0,0304 (0,4); 0,0195 (11,3); 0,0085 (0,4)
XXI,22: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO): δ = 12,6626 (0,4); 12,6476 (0,4); 12,6242 (0,4); 12,5754 (0,4); 8,9164 (14,6); 4,0605 (0,6); 4,0368 (0,6); 3,3516 (4,4); 3,1902 (0,4); 2,5339 (12,4); 2,5280 (26,2); 2,5219 (35,8); 2,5158 (26,0); 2,5098 (12,2); 2,0090 (2,4); 1,9284 (2,2); 1,4449 (5,5); 1,4288 (14,0); 1,4179 (16,0); 1,4041 (7,1); 1,3511 (0,6); 1,3028 (0,5); 1,2812 (0,6); 1,2607 (0,6); 1,2382 (0,7); 1,2281 (0,8); 1,2181 (1,0); 1,2002 (0,9); 1,1944 (1,9); 1,1758 (7,4); 1,1618 (15,8); 1,1509 (14,7); 1,1348 (5,7); 1,0843 (0,4); 0,0304 (1,3); 0,0195 (37,9); 0,0085 (1,5)
XXI,23: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3): δ = 7,4224 (1,0); 7,2991 (0,5); 3,7387 (16,0); 1,7312 (1,4); 1,7144 (3,1); 1,7035 (3,2); 1,6881 (1,4); 1,3670 (1,4); 1,3514 (3,2); 1,3407 (3,2); 1,3237 (1,1); 0,0225 (0,7)
XXI,24: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3): δ = 7,2989 (0,5); 6,8148 (0,6); 6,7916 (0,6); 4,1302 (0,3); 3,7323 (16,0); 2,0677 (1,4); 1,7485 (0,3); 1,7162 (1,1); 1,6993 (3,0); 1,6885 (3,0); 1,6730 (1,3); 1,3363 (1,4); 1,3208 (3,0); 1,3100 (3,1); 1,2931 (1,2); 1,2817 (0,8); 1,2578 (0,4); 0,0212 (0,7)
XXI,25: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl3):

ES 2 948 578 T3

δ= 7,2990 (0,8); 6,4532 (1,3); 3,7374 (16,0); 2,5560 (15,5); 1,7066 (1,0); 1,7009 (1,2); 1,6839 (3,2); 1,6730 (3,4); 1,6578 (1,4); 1,3263 (1,4); 1,3108 (3,4); 1,3001 (3,3); 1,2833 (1,2); 0,0278 (1,0)
XXIIa,01: 1H-NMR(499,9 MHz, CDCl₃): δ= 7,2606 (15,4); 5,2995 (3,1); 4,3996 (2,5); 4,3853 (7,7); 4,3710 (7,8); 4,3568 (2,6); 1,5458 (28,2); 1,3998 (8,0); 1,3856 (16,0); 1,3713 (7,9); 1,2560 (0,6); -0,0002 (15,9)
XXIIa,02: 1H-NMR(499,9 MHz, CDCl₃): δ= 7,2630 (2,8); 4,4029 (2,5); 4,3887 (7,6); 4,3744 (7,7); 4,3601 (2,6); 2,0073 (0,6); 1,5552 (2,0); 1,4026 (8,0); 1,3883 (16,0); 1,3740 (7,8); 1,2543 (0,5); -0,0002 (3,2)
XXIIa,03: 1H-NMR(300,2 MHz, d₆-DMSO): δ= 19,6514 (1,2); 19,4242 (1,2); 14,4211 (1,5); 14,2144 (4,5); 14,0488 (9,5); 13,9419 (4,6); 13,7837 (1,7); 13,6736 (1,2); 13,6487 (1,2); 13,5662 (1,3); 9,3511 (1,3); 5,7749 (3,0); 4,0838 (1,6); 4,0599 (3,6); 4,0367 (3,6); 4,0129 (1,4); 3,7199 (1,5); 3,6986 (1,4); 3,6881 (1,6); 3,6447 (2,0); 3,5905 (2,2); 3,5604 (2,8); 3,3605 (11,6); 3,1076 (1,9); 3,0934 (1,9); 3,0852 (2,0); 3,0078 (1,6); 2,9717 (1,3); 2,9121 (1,4); 2,8858 (1,6); 2,7479 (1,7); 2,5339 (95,7); 2,5278 (198,8); 2,5217 (271,4); 2,5157 (195,8); 2,5096 (91,8); 2,4429 (1,8); 2,4204 (1,3); 2,2912 (2,1); 2,0080 (16,0); 1,2510 (7,5); 1,2177 (5,6); 1,1940 (10,0); 1,1702 (5,6); 0,8674 (1,7); 0,8481 (1,5); 0,8110 (1,2); 0,0286 (13,0); 0,0178 (337,9); 0,0069 (13,0); -0,0500 (1,4); -0,1807 (1,7)
XXIIa,04: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl₃): δ= 7,2983 (1,3); 3,9521 (16,0); 1,5875 (0,4); 0,0350 (1,7)
XXIIa,05: 1H-NMR(499,9 MHz, d₆-DMSO): δ= 3,8598 (16,0); 3,3560 (0,5); 2,5322 (0,6); 2,5288 (1,2); 2,5253 (1,7); 2,5217 (1,2); 2,5184 (0,6)
XXIIa,06: 1H-NMR(499,9 MHz, d₆-DMSO): δ= 15,1027 (0,3); 14,9975 (0,4); 14,9759 (0,4); 14,9509 (0,4); 14,9312 (0,4); 14,8896 (0,4); 14,8671 (0,5); 14,8450 (0,5); 14,7865 (0,6); 14,7539 (0,7); 14,6142 (1,0); 14,5943 (1,2); 14,5485 (1,4); 14,5271 (1,5); 14,5236 (1,5); 14,2968 (4,7); 14,1541 (7,0); 14,0699 (5,8); 13,9449 (3,2); 13,8394 (2,0); 13,5699 (0,8); 13,5440 (0,8); 13,4921 (0,6); 13,4731 (0,6); 13,4502 (0,6); 13,4216 (0,6); 13,3628 (0,5); 13,3451 (0,5); 13,3306 (0,4); 13,2703 (0,5); 13,2252 (0,4); 13,2010 (0,4); 13,1591 (0,4); 13,1269 (0,3); 13,0464 (0,3); 7,7544 (8,9); 7,4284 (1,4); 4,5359 (0,3); 4,4060 (0,3); 4,3940 (0,3); 4,3632 (0,4); 4,3500 (0,4); 4,3401 (0,4); 4,2742 (0,4); 4,2369 (0,4); 4,2278 (0,5); 4,2094 (0,5); 4,1782 (0,5); 4,1293 (0,5); 4,1189 (0,6); 4,1132 (0,6); 4,1025 (0,6); 4,0515 (0,6); 4,0446 (0,7); 4,0191 (0,7); 3,9836 (0,8); 3,9763 (0,8); 3,9301 (0,9); 3,8612 (1,0); 3,4109 (6,4); 3,3496 (7,0); 3,1621 (3,7); 2,8672 (1,0); 2,8488 (1,0); 2,8394 (0,9); 2,8120 (0,8); 2,8052 (0,8); 2,7588 (0,9); 2,7233 (0,7); 2,7027 (0,7); 2,6458 (1,7); 2,6421 (2,1); 2,6172 (0,7); 2,5952 (0,7); 2,5818 (0,7); 2,5143 (96,0); 2,5108 (196,0); 2,5072 (264,8); 2,5037 (189,8); 2,5002 (88,3); 2,3720 (1,1); 2,3683 (1,6); 2,3644 (1,2); 2,1856 (0,5); 2,0896 (16,0); 2,0780 (0,4); 1,9135 (0,5); 1,3579 (3,0); 1,3421 (1,0); 1,3177 (0,4); 1,3006 (1,0); 1,2736 (0,5); 1,2600 (1,1); 1,2307 (1,5); 1,2053 (0,4); 1,1833 (2,4); 1,1716 (1,1); 1,0969 (0,4); 0,8541 (0,5)
XXIIa,07: 1H-NMR(499,9 MHz, CDCl₃): δ= 7,2672 (1,2); 4,4055 (2,5); 4,3912 (7,7); 4,3769 (7,8); 4,3627 (2,6); 2,0088 (0,9); 1,4065 (8,0); 1,3922 (16,0); 1,3780 (8,0); 1,2628 (0,4); 1,2538 (1,0); -0,0002 (1,4)
XXIIa,08: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl₃): δ= 7,2997 (5,8); 5,3391 (1,0); 4,1328 (5,2); 4,1187 (0,5); 4,1110 (5,2); 2,9515 (0,4); 2,1210 (0,4); 2,0987 (0,8); 2,0764 (1,1); 2,0542 (0,9); 2,0319 (0,5); 1,5936 (5,3); 1,4701 (0,6); 1,0596 (0,5); 1,0425 (16,0); 1,0201 (15,3); 1,0031 (0,8); 0,9866 (0,5); 0,9806 (0,8); 0,9727 (1,8); 0,9645 (0,5); 0,9504 (1,7); 0,1085 (0,7); 0,0376 (5,6)
XXIIa,09: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl₃): δ= 7,6041 (0,4); 7,2984 (2,1); 3,9506 (16,0); 3,9244 (1,2); 1,5852 (1,8); 0,0364 (2,4)
XXIIa,10: 1H-NMR(300,2 MHz, d₆-DMSO): δ= 4,0799 (5,3); 4,0586 (5,4); 3,3415 (4,9); 2,5524 (17,9); 2,5343 (0,7); 2,5282 (1,2); 2,5221 (1,7); 2,5160 (1,2); 2,5100 (0,6); 2,0454 (0,4); 2,0232 (0,8); 2,0010 (1,0); 1,9789 (0,8); 1,9568 (0,4); 1,2627 (0,6); 0,9753

ES 2 948 578 T3

(16,0); 0,9529 (15,3); 0,8761 (0,6); 0,0180 (1,3)
XXIIa,11: 1H-NMR(499,9 MHz, CDCl ₃): δ= 7,2622 (1,9); 4,3528 (1,2); 4,3385 (4,0); 4,3242 (4,3); 4,3100 (1,9); 2,5262 (16,0); 2,4981 (1,1); 1,3792 (4,2); 1,3650 (8,5); 1,3507 (5,1); 1,3366 (1,2); 1,2972 (0,6); 1,2845 (0,7); 1,2536 (5,5); 1,1056 (0,3); 0,8885 (0,6); 0,8799 (0,9); 0,8739 (0,8); 0,8656 (0,9); 0,8558 (1,0); 0,8412 (0,9); -0,0002 (1,7)
XXIIa,12: 1H-NMR(400,1 MHz, d ₆ -DMSO): δ= 4,0712 (5,4); 4,0552 (5,4); 3,3163 (4,8); 2,5139 (1,6); 2,5096 (2,2); 2,5053 (1,6); 2,4861 (17,1); 2,0251 (0,5); 2,0085 (0,9); 1,9919 (1,2); 1,9753 (1,0); 1,9587 (0,5); 0,9630 (16,0); 0,9462 (15,5)
XXIIa,13: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl ₃): δ= 7,2987 (1,4); 4,1530 (5,6); 4,1314 (5,7); 2,1369 (0,4); 2,1147 (0,8); 2,0924 (1,0); 2,0702 (0,8); 2,0480 (0,4); 1,6057 (1,7); 1,0543 (16,0); 1,0319 (15,3); 0,0345 (1,3)
XXIVa,01: 1H-NMR(300,2 MHz, d ₆ -DMSO): δ= 8,1387(1,3); 6,3153(1,9); 4,0968(0,6); 4,0731(2,1); 4,0495(2,1); 4,0259(0,7); 3,3400(16,0); 2,5351(0,6); 2,5291(1,4); 2,5230(1,9); 2,5169(1,4); 2,5108(0,6); 2,3046(7,5); 1,4114(0,5); 1,3953(1,2); 1,3843(1,4); 1,3703(0,6); 1,1820(2,2); 1,1583(4,8); 1,1347(2,2); 1,1258(0,7); 1,1115(1,4); 1,1005(1,3); 1,0842(0,5); 0,0217(1,9)
XXVa,01: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl ₃): δ= 7,2987 (3,5); 6,2815 (0,7); 4,2225 (0,6); 4,1988 (2,1); 4,1750 (2,1); 4,1513 (0,7); 3,8296 (0,9); 3,4388 (1,6); 2,8084 (2,5); 2,5446 (1,6); 2,5326 (7,3); 1,6725 (0,7); 1,6561 (1,6); 1,6453 (1,6); 1,6302 (0,8); 1,5840 (16,0); 1,2824 (2,2); 1,2587 (4,7); 1,2501 (1,4); 1,2350 (2,6); 1,2229 (0,5); 0,0341 (3,4)
XXVIIa,01: 1H-NMR(499,9 MHz, d ₆ -DMSO): δ= 4,2571 (0,5); 4,2430 (1,6); 4,2288 (1,6); 4,2146 (0,5); 3,3173 (2,7); 2,5080 (0,7); 2,5046 (1,0); 2,5012 (0,8); 2,4380 (5,9); 1,4974 (16,0); 1,2924 (1,6); 1,2782 (3,4); 1,2640 (1,7)
XXVIIa,02: 1H-NMR(499,9 MHz, d ₆ -DMSO): δ= 3,3167 (18,1); 2,5081 (8,0); 2,5046 (11,3); 2,5011 (8,8); 2,4215 (5,9); 1,4920 (16,0); 1,2394 (1,8)
XXVIII.01: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl ₃): δ= 7,2985 (0,9); 6,2968 (2,9); 5,8790 (3,7); 4,2235 (2,2); 4,1997 (6,7); 4,1760 (6,8); 4,1523 (2,2); 2,0305 (0,4); 1,6536 (1,9); 1,6373 (5,4); 1,6265 (5,6); 1,6115 (2,3); 1,2774 (7,2); 1,2538 (16,0); 1,2401 (6,2); 1,2298 (12,0); 1,2129 (2,1); 0,0202 (0,8)
XXIXa,01: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl ₃): δ= 7,3430 (0,4); 7,2989 (4,6); 6,7348 (0,4); 4,2303 (0,5); 4,2066 (1,5); 4,1828 (1,6); 4,1591 (0,5); 1,6856 (0,4); 1,6690 (1,2); 1,6582 (1,2); 1,6430 (0,6); 1,6095 (2,7); 1,5410 (16,0); 1,2930 (2,2); 1,2790 (1,3); 1,2691 (4,4); 1,2514 (0,6); 1,2454 (1,6); 0,0368 (5,5)
XXXa,01: 1H-NMR(499,9 MHz, CDCl ₃): δ= 7,2626 (1,0); 5,7182 (0,9); 3,8289 (16,0); 1,5821 (0,5); -0,0002 (1,1)
XXXa,02: 1H-NMR(300,2 MHz, d ₆ -DMSO): δ= 13,4605 (1,6); 13,3786 (1,6); 13,2747 (2,0); 13,2607 (2,1); 13,2418 (2,4); 13,1976 (2,6); 13,1780 (2,4); 13,1651 (2,6); 13,0998 (2,9); 13,0936 (2,9); 13,0821 (3,0); 13,0381 (3,2); 12,9902 (3,5); 12,9696 (3,4); 12,9563 (3,4); 12,9261 (3,3); 12,9166 (3,1); 12,9040 (3,3); 12,8582 (3,1); 12,8359 (3,4); 12,8242 (3,0); 12,7876 (2,7); 12,6640 (2,0); 12,5368 (1,6); 12,5068 (1,6); 12,4811 (1,6); 7,1025 (1,6); 7,0457 (2,2); 7,0074 (2,0); 6,9258 (3,4); 6,8352 (5,3); 6,6472 (16,0); 6,5167 (6,9); 6,4124 (2,9); 6,3341 (1,8); 6,1823 (1,6); 3,9925 (1,7); 3,8936 (1,8); 3,7735 (1,8); 3,7667 (1,6); 3,6496 (2,9); 3,3680 (566,0); 3,2044 (4,4); 3,0765 (1,6); 3,0065 (1,9); 2,9799 (1,6); 2,7531 (2,5); 2,5392 (262,9); 2,5339 (326,0); 2,3041 (2,0); 1,2671 (1,7); 0,2259 (1,9); 0,0305 (246,1); -0,0116 (1,7); -1,0984 (1,8)
XXXIa,01: 1H-NMR(300,2 MHz, CDCl ₃):

δ = 8,0902 (0,4); 7,2984 (6,7); 3,9068 (16,0); 2,2651 (12,6); 1,5989 (5,4); 0,1070 (0,6); 0,0362 (6,1)

XXXIa,02: 1H-NMR(300,2 MHz, d6-DMSO):

δ = 9,9025 (1,1); 8,0098 (0,7); 3,3874 (0,6); 3,3540 (0,6); 3,3136 (0,5); 2,5463 (8,0); 2,5404 (17,3); 2,5344 (24,4); 2,5284 (17,8); 2,5226 (8,5); 2,0407 (16,0); 1,9413 (0,4); 1,2066 (0,4); 0,0431 (0,8); 0,0322 (28,2); 0,0211 (1,1)

DATOS BIOLÓGICOS

Ejemplo A: Prueba *in vitro* de células de *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*

Disolvente: DMSO

5 Medio de cultivo: medio de caldo LB (Luria Broth Miller) Sigma

Inóculo: suspensión de bacterias.

Los compuestos a probar se solubilizaron en DMSO y la solución se utilizó para preparar el rango necesario de concentraciones. La concentración final de DMSO utilizada en el ensayo era $\leq 1\%$.

10 El inóculo se preparó a partir de un cultivo previo de bacterias cultivadas en medio líquido y diluido a la densidad óptica (OD) que se deseaba.

Los compuestos se evaluaron por su capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias en un ensayo de cultivo líquido. Los compuestos se agregaron en las concentraciones deseadas al medio de cultivo que contenía la suspensión de bacterias. Después de las 24 horas de incubación, se determinó la eficacia de los compuestos mediante la medición espectrométrica del crecimiento de bacterias. La inhibición se determinó comparando los valores de absorbancia en los pocillos que contenían los compuestos con la absorbancia en los pocillos de control sin compuestos.

15 En esta prueba, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención no mostraron una actividad directa en una concentración de 20 ppm del compuesto que se probó: III.01; III.02; III.03; III.04; III.05

Ejemplo B: Prueba de prevención *in vivo* en *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* (podredumbre negra en la repollo)

20 Los compuestos de prueba se prepararon por homogeneización en una mezcla de acetona/dimetil sulfóxido/Tween®, y luego se diluyeron con agua para obtener la concentración que se deseaba.

Se trataron las plantas jóvenes de repollo rociando el compuesto preparado como se describió anteriormente. Las plantas de control solamente fueron tratadas con una solución acuosa de acetona/sulfóxido de dimetilo/Tween®. Después de 72 horas se contaminaron las plantas rociando las hojas con una suspensión acuosa de bacterias *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*. Las plantas de repollo contaminadas se incubaron durante 8 o 10 días a 27 °C con un 95% de humedad relativa.

25 La prueba se evaluó 8 o 10 días después de la inoculación. Un 0% significa una eficacia que corresponde a la de las plantas control en tanto una eficacia del 100% significa que no se observó enfermedad.

30 En esta prueba, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia* de por lo menos 60% a una concentración de 31 ppm del compuesto que se probó: III.01; III.03; III.04; III.08; III.09

En esta prueba, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia* de por lo menos 60% a una concentración de 125 ppm del compuesto que se probó: III.01; III.04; III.05; III.06; III.08; III.09.

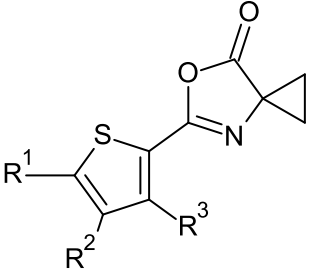
*media aritmética de varias pruebas

Ejemplo C: ejemplo comparativo

35 Se evaluó el compuesto CMP5 en una prueba de prevención *in vivo* en *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* (podredumbre negra en repollo) en las mismas condiciones que se describieron en el Ejemplo B.

El compuesto CMP5 se preparó de acuerdo con la descripción en WO 2004/062361.

En la siguiente tabla se muestran los resultados.

					
Ej.	R ¹	R ²	R ³	Eficacia (%) a 31 ppm*	Eficacia (%) a 125 ppm*
CMP5	Br	Br	H	35	37
*Media aritmética de 4 pruebas					

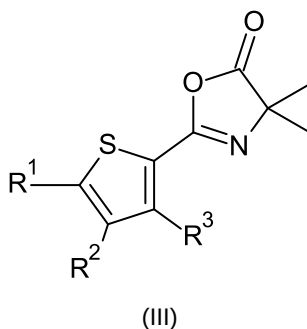
Se demostró que los compuestos de la fórmula (III) de la presente invención presentan una mayor eficacia que los compuestos CMP5 relacionados estructuralmente cuando se evalúan a una concentración de 31 ppm o 125 ppm.

5 Más específicamente, se demostró que los compuestos III.01, III.03, III.04, III.08 y III.09 presentan una eficacia de por lo menos 60% a una concentración de 31 ppm, en tanto se demostró que CMP5 presentan una eficacia por debajo del 40% a la misma concentración.

Se demostró que los compuestos III.01, III.04, III.05, III.06, III.08 y III.09 presentan una eficacia de por lo menos 60% a una concentración de 125 ppm, en tanto se demostró que CMP5 presenta una eficacia por debajo del 40% a la misma concentración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (III):



5 en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo.

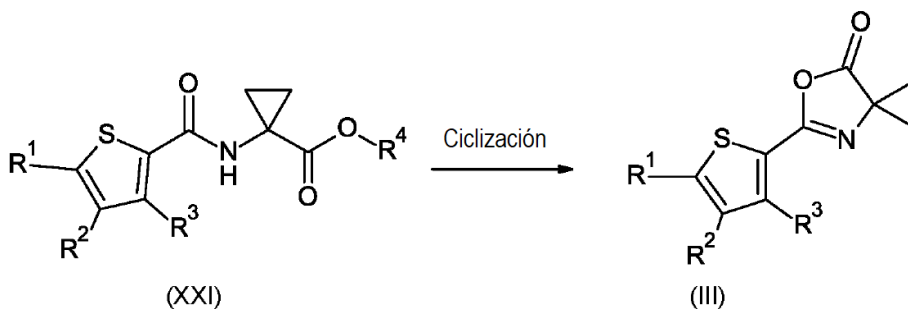
2. El compuesto de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un metilo.

10 3. El compuesto de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^3 es diferente de R^1 y R^2 .

4. Una composición que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y al menos una sustancia auxiliar adecuada para uso en agricultura.

5. Un procedimiento para controlar enfermedades bacterianas que comprende el paso de aplicar al menos un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición de acuerdo con la reivindicación 4 a plantas, partes de plantas, semillas, frutos o al suelo en el cual crecen las plantas.

15 6. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende el paso de realizar la ciclización de un compuesto de la fórmula (XXI) o una sal del mismo para proveer un compuesto de la fórmula (III):

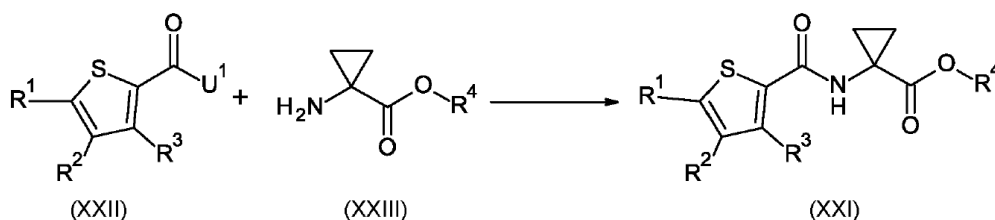


20 en la que R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^1 , R^2 y R^3 son como se indica en la reivindicación 1, 2 o 3.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXII) con un compuesto de la fórmula (XXIII) o una sal del mismo:



Procedimiento P_{XXI}(1)

en el que

R¹, R² y R³ son como se indica en la reivindicación 1, 2 o 3.

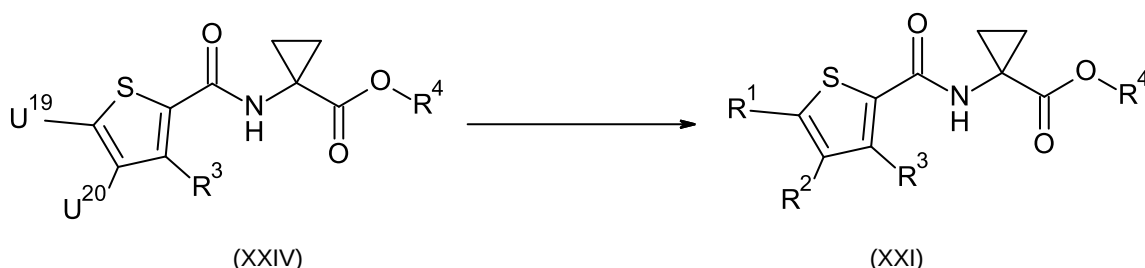
R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

5 U¹ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆; para proveer un compuesto de la fórmula (XXI) indicado en la reivindicación 6 cuando R⁴ es un átomo de hidrógeno;

(b) realizar una hidrólisis con el compuesto obtenido en el paso (a) cuando R⁴ es un alquilo C₁-C₆ para proveer un compuesto de la fórmula (XXI) indicado en la reivindicación 6.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende los pasos de:

10 (a) realizar una diazotación de un compuesto de la fórmula (XXIV) seguido por una sustitución aromática:



en la que

R¹, R² y R³ son como se indica en la reivindicación 1, 2 o 3.

15 R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

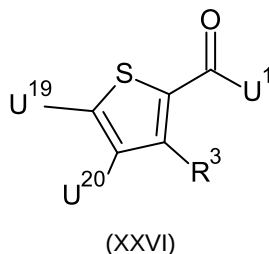
U¹⁹ es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo y U²⁰ es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo;

siempre que por lo menos uno de U¹⁹ o U²⁰ es un grupo amino;

20 para proveer un compuesto de la fórmula (XXI) indicado en la reivindicación 6 cuando R⁴ es un átomo de hidrógeno;

(b) realizar una hidrólisis del compuesto obtenido en el paso (a) cuando R⁴ es un alquilo C₁-C₆ para proveer un compuesto de la fórmula (XXI) indicado en la reivindicación 6.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXIII) como se describe en la reivindicación 7:



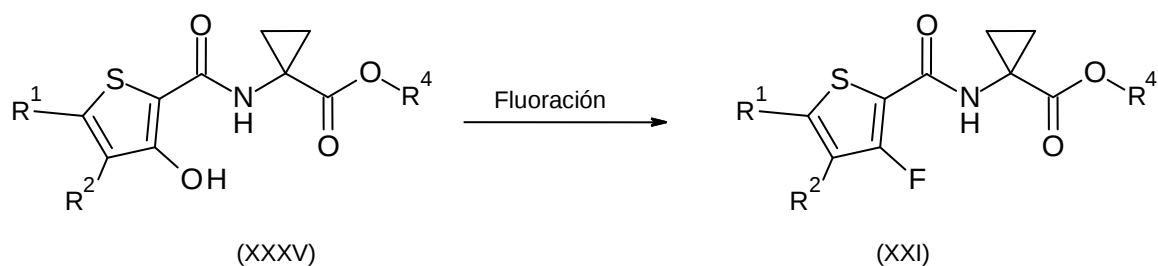
en la que

U¹⁹ es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo y U²⁰ es un grupo amino, un átomo de cloro o un átomo de bromo; siempre que por lo menos uno de U¹⁹ o U²⁰ sea un grupo amino;

30 R³ es como se indica en la reivindicación 1,

para proveer un compuesto de la fórmula (XXIV)

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende los pasos de realizar una fluoración de un compuesto de la fórmula (XXXV):

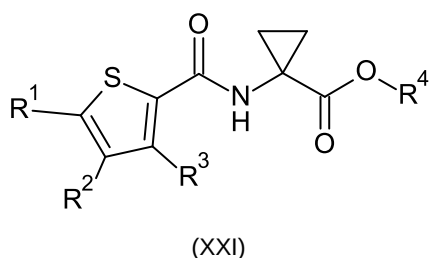


en la que

R^1 y R^2 son como se indica en la reivindicación 1;

- 5 R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 ;
para proveer un compuesto de la fórmula (XXI).

11. Un compuesto de la fórmula (XXI):



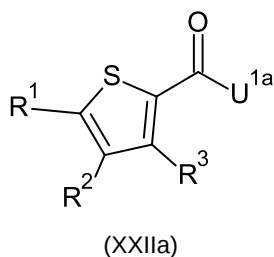
10 en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo; y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 .

12. Un compuesto de la fórmula (XXIIa):



15

en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo; y

20 U^{1a} es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 ;

siempre que R^3 no sea un átomo de cloro cuando R^1 y R^2 son átomos de cloro; y

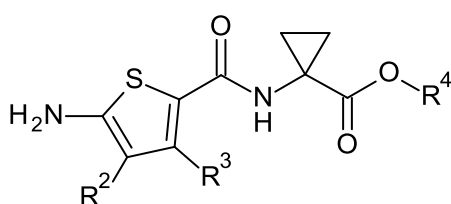
siempre que el compuesto de la fórmula (XXIIa) no represente:

25

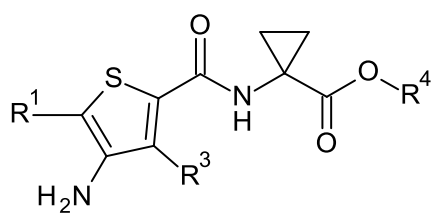
- 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxilato de metilo [2166596-88-7],
- ácido 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxílico [2166596-87-6],
- 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxílico de etilo [2260624-98-2],
- ácido 4,5-dibromo-3-fluorotiofen-2-carboxílico [1628447-64-2],
- 4,5-dibromo-3-clorotiofen-2-carboxilato de metilo [1501789-47-4],
- ácido 4,5-dibromo-3-yodotiofen-2-carboxílico [854626-46-3],

- ácido 4,5-dibromo-3-clorotiofen-2-carboxílico [503308-99-4],
- 4,5-dibromo-3-clorotiofen-2-carboxilato de etilo [503308-98-3],
- 4,5-dicloro-3-fluorotiofen-2-carboxílico de metilo [395664-58-1],
- 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxilato de ter-butilo [62224-27-5],
- 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxilato de etilo [54113-44-9],
- ácido 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxílico [53317-05-8],
- 3,4,5-tribromotiofen-2-carboxilato de metilo [24647-80-1],
- 4,5-dibromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de etilo [2088257-63-8],
- ácido 4,5-dicloro-3-metiltiofen-2-carboxílico [854626-34-9],
- ácido 4,5-dibromo-3-metiltiofen-2-carboxílico [854626-32-7],
- 4,5-dicloro-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo [854626-27-0], y
- 4,5-dibromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo [648412-53-7].
- 4,5-dicloro-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo [854626-27-0], y
- 4,5-dibromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de metilo [648412-53-7].

13. Un compuesto de la fórmula (XXIVa) o (XXIVb):



(XXIVa)



(XXIVb)

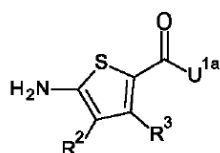
en la que

R¹ o R² es un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo; y

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

14. Un compuesto de la fórmula (XXVIa):



(XXVIa)

en la que

R² es un átomo de bromo o un átomo de cloro;

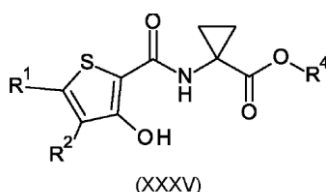
R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un metilo; y

U^{1a} es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆;

con la condición de que el compuesto de fórmula (XXVIa) no representa:

- 5-amino-4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato de etilo [851443-15-7];

15. Un compuesto de la fórmula (XXXV):



(XXXV)

en la que

R^1 y R^2 son idénticos y son un átomo de bromo o un átomo de cloro;

R^4 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1 - C_6 .