



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 821**

(51) Int. Cl.:

**C07D 327/06** (2006.01)

**A01N 43/84** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04708349 .8**

(86) Fecha de presentación : **05.02.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1599460**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

(54) Título: **Oxatiincarboxamidas.**

(30) Prioridad: **14.02.2003 DE 103 06 244**  
**13.05.2003 DE 103 21 270**

(73) Titular/es: **Bayer CropScience Aktiengesellschaft**  
**Alfred-Nobel-Strasse 50**  
**40789 Monheim, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2008**

(72) Inventor/es: **Dunkel, Ralf;**  
**Elbe, Hans-Ludwig;**  
**Rieck, Heiko;**  
**Greul, Nico, Jörg;**  
**Wachendorff-Neumann, Ulrike;**  
**Dahmen, Peter;**  
**Kuck, Karl-Heinz y**  
**Hartmann, Benoit**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2008**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 295 821 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

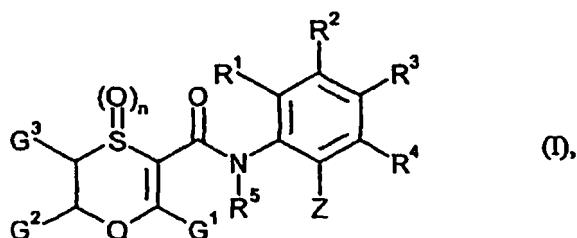
Oxatiincarboxamidas.

5 La presente invención se refiere a nuevas oxatiincarboxamidas, a varios procedimientos para su preparación y a su uso para combatir microorganismos indeseados.

Es ya conocido que numerosas carboxamidas poseen propiedades fungicidas (véanse, por ejemplo, los documentos EP-A 0591699, EP-A 0545099, DE-OS 1617921, JP-A 2001-302605, JP-A 10-251240, JP-A 8-176112, JP-A 53-10 72823 y US 3.657.449).

Así, son ya conocidas algunas 6-metil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxamidas. Se citan, por ejemplo, *N*-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)-6-metil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxamida y (6-metil-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il))-*N*-[2-(2-metilpropil)fenil]carboxamida por el documento EP-A 0545099, (6-metil-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il))-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)carboxamida por el documento DE-OS 1617921, *N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-(6-metil-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il))carboxamida por el documento JP-A 10-251240 y (6-metil-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il))-*N*-(2-metilfenil)carboxamida por el documento US 3.657.449. La eficacia de estas sustancias es buena, pero deja que desear en algunos casos, por ejemplo, a bajas cantidades de aplicación.

20 Se han encontrado ahora nuevas oxatiincarboxamidas de fórmula (I)



en la que

35  $G^1$  representa halógeno, trifluorometilo, difluorometilo o ciclopropilo,

$G^2$  y  $G^3$  representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

40  $n$  representa 0, 1 ó 2,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, metilo, isopropilo o metiltio,

45  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , alquil  $C_1$ - $C_6$ -sulfinilo, alquil  $C_1$ - $C_6$ -sulfonilo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalquil  $C_1$ - $C_4$ -tio, halogenoalquil  $C_1$ - $C_4$ -sulfinilo, halogenoalquil  $C_1$ - $C_4$ -sulfonilo, halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, formilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alquil  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalquil  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 7 átomos de flúor, cloro y/o bromo, alquil  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 6 átomos de flúor, cloro y/o bromo, halogenoalquil  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 13 átomos de flúor, cloro y/o bromo;  $-COR^6$ ,  $-CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ ,

55  $R^6$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo;  $-COR^{11}$ ,

60  $R^7$  y  $R^8$  representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_8$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo,

65  $R^7$  y  $R^8$  forman además junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 5 a 8 átomos de anillo sustituido eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ , en el que el heterociclo puede contener 1 ó 2 heteroátomos adicionales no adyacentes del grupo de oxígeno, azufre o  $NR^{12}$ ,

$R^9$  y  $R^{10}$  representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_8$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo,

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman además junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 5 a 8 átomos de anillo eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que el heterociclo puede contener 1 ó 2 heteroátomos adicionales no adyacentes del grupo de oxígeno, azufre o NR<sup>12</sup>,

5

R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo,

10 R<sup>12</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Z representa Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> o Z<sup>4</sup>, en los que

Z<sup>1</sup> representa fenilo sustituido una a cinco veces, de forma igual o distinta,

15 Z<sup>2</sup> representa cicloalquilo o bicicloalquilo eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta,

Z<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> no sustituido o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

20 Z<sup>4</sup> representa alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> respectivamente sustituido eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente entre sí hidrógeno o flúor, y

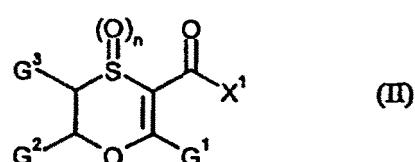
Z y R<sup>4</sup> forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido.

30

Además, se ha encontrado que se obtienen oxatiincarboxamidas de fórmula (I) haciendo reaccionar

a) derivados de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II)

35



40

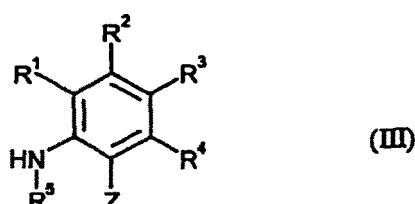
en la que

45 G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> y n tienen los significados anteriormente dados, y

X<sup>1</sup> representa halógeno o hidroxi,

50 con derivados de anilina de fórmula (III)

55



60

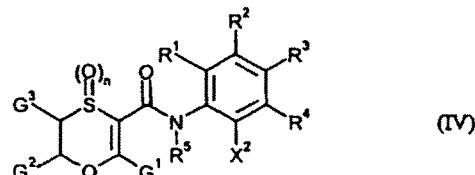
en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Z tienen los significados anteriormente dados,

65 eventualmente en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un agente de condensación, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

ES 2 295 821 T3

b) haciendo reaccionar halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV)



10

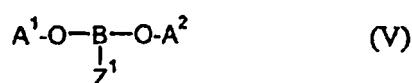
en la que

15  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriormente dados,

$X^2$  representa bromo o yodo,

con derivados de ácido bórico de fórmula (V)

20



25 en la que

$Z^1$  tiene los significados anteriormente dados, y

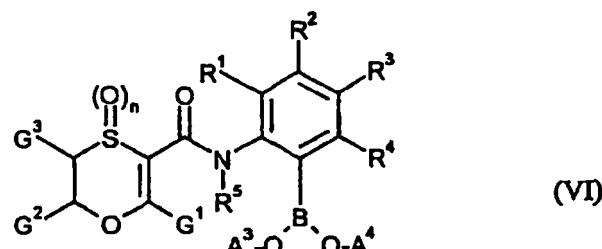
30  $A^1$  y  $A^2$  representan respectivamente hidrógeno o conjuntamente tetrametiletileno,

en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

35

c) haciendo reaccionar derivados de oxatiincarboxamida de ácido bórico de fórmula (VI)

40



45

en la que

50  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriormente dados,

$A^3$  y  $A^4$  representan respectivamente hidrógeno o conjuntamente tetrametiletileno,

55 con derivados de fenilo de fórmula (VII)



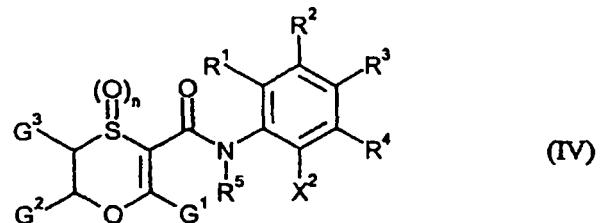
60 en la que

$Z^1$  tiene los significados anteriormente dados, y

$X^3$  representa cloro, bromo, yodo o trifluorometilsulfonato,

65 en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

d) haciendo reaccionar halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV)



en la que

15  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriormente dados,

$X^2$  representa bromo o yodo,

20 con derivados de fenilo de fórmula (VII)



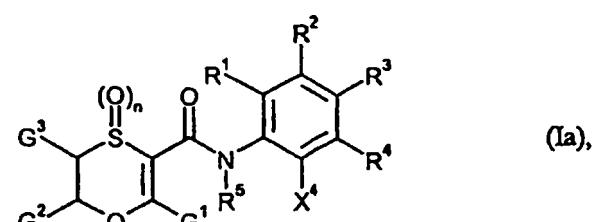
25 en la que

$Z^1$  tiene los significados anteriormente dados, y

$X^3$  representa cloro, bromo, yodo o trifluorometilsulfonato,

30 en presencia de un catalizador de paladio o níquel y en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

35 e) hidrogenando oxatiincarboxamidas de fórmula (Ia)



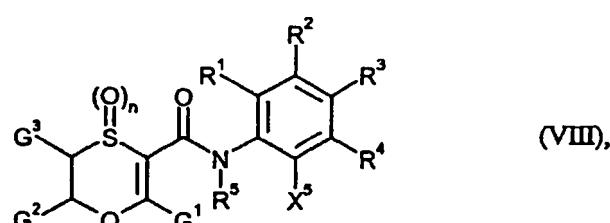
en la que

50  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriormente dados,

55  $X^4$  representa alquenilo  $C_2-C_{20}$  o alquinilo  $C_2-C_{20}$  respectivamente sustituidos eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en los que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ ,

55 eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un catalizador, o

f) deshidratando hidroxialquilogoxatiincarboxamidas de fórmula (VIII)



# ES 2 295 821 T3

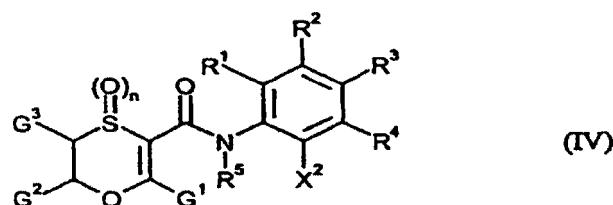
en la que

$G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriormente dados,

5  $X^5$  representa hidroxialquilo  $C_2-C_{20}$  sustituido eventualmente además una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ ,

10 eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un ácido, o

15 g) haciendo reaccionar halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV)

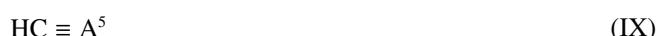


en la que

25  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriormente dados,

$X^2$  representa bromo o yodo,

30 con un alquino de fórmula (IX)



en la que

40  $A^5$  representa alquilo  $C_2-C_{18}$  eventualmente sustituido respectivamente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ ,

45 o un alqueno de fórmula (X)

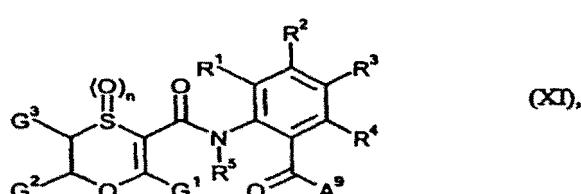


en la que

55  $A^6, A^7$  y  $A^8$  representan independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o alquilo eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ , y el número total de átomos de carbono de la parte de molécula de cadena abierta no supera el número 20,

60 eventualmente en presencia de un diluyente, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y en presencia de uno o varios catalizadores, o

65 h) haciendo reaccionar cetonas de fórmula (XI)



en la que

$G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados anteriormente dados,

5  $A^9$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_8$  eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ ,

con un compuesto de fósforo de fórmula general (XII)

10  $A^{10} - Px$  (XIII),

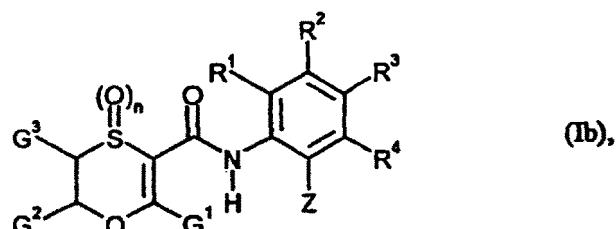
en la que

15  $A^{10}$  representa alquilo  $C_1-C_{18}$  eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ ,

20  $Px$  representa un agrupamiento  $-P^+(C_6H_5)_3Cl^-, -P^+(C_6H_5)_3Br^-, -P^+(C_6H_5)_3I^-, -P(=O)(OCH_3)_3$  o  $-P(=O)(OC_2H_5)_3$ ,

eventualmente en presencia de un diluyente, o

25 i) haciendo reaccionar oxatiincarboxamidas de fórmula (Ib)



en la que

40  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $Z$  tienen los significados anteriormente dados,

con halogenuros de fórmula (XIII)

45  $R^{5-1} - X^6$  (XIII)

en la que

50  $R^{5-1}$  representa alquilo  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_6$ -sulfinilo, alquil  $C_1-C_6$ -sulfonilo, alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquil  $C_1-C_4$ -tio, halogenoalquil  $C_1-C_4$ -sulfinilo, halogenoalquil  $C_1-C_4$ -sulfonilo, halogenoalcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3-C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, formilalquilo  $C_1-C_3$ , alquil  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalquil  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 7 átomos de flúor, cloro y/o bromo, alquil  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 6 átomos de flúor, cloro y/o bromo, halogenoalquil  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilgenoalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 13 átomos de flúor, cloro y/o bromo;  $-COR^6, -CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ ,

60  $R^6, R^7, R^8, R^9$  y  $R^{10}$  tienen los significados anteriormente dados,

$X^6$  representa cloro, bromo o yodo,

en presencia de una base y en presencia de un diluyente.

65 Finalmente, se ha encontrado que las nuevas oxatiincarboxamidas de fórmula (I) poseen muy buenas propiedades microbidas y son utilizables para combatir microorganismos indeseados tanto en la protección de plantas como en la protección de materiales.

# ES 2 295 821 T3

Sorprendentemente, las oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la invención muestran una actividad fungicida esencialmente mejor que los principios activos constitutivamente similares conocidos anteriormente con la misma orientación de efecto.

5 Los compuestos según la invención pueden presentarse eventualmente en forma de mezclas de las distintas formas isoméricas posibles, particularmente de estereoisómeros como, por ejemplo, isómeros E y Z, treo y eritro, así como ópticos, pero eventualmente también tautómeros. Se reivindican tanto los isómeros E y Z como los treo y eritro, así como los ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, así como las formas tautoméricas posibles.

10 Las oxatiincarboxamidas según la invención se definen en general por la fórmula (I). Se dan a continuación las definiciones de restos preferidas de las fórmulas citadas anterior y posteriormente. Estas definiciones son válidas para los productos finales de fórmula (I) así como para todos los productos intermedios de igual manera.

15 G<sup>1</sup> representa preferiblemente flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, difluorometilo o ciclopropilo.

20 G<sup>1</sup> representa de forma especialmente preferible cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, difluorometilo o ciclopropilo.

25 G<sup>1</sup> representa de forma muy especialmente preferible trifluorometilo.

30 G<sup>1</sup> representa también de forma muy especialmente preferible difluorometilo.

G<sup>1</sup> representa también de forma muy especialmente preferible ciclopropilo.

35 G<sup>2</sup> representa preferiblemente hidrógeno.

40 G<sup>2</sup> representa también preferiblemente metilo.

45 G<sup>3</sup> representa preferiblemente hidrógeno.

50 G<sup>3</sup> representa también preferiblemente metilo.

G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> representan de forma especialmente preferible simultáneamente hidrógeno.

55 n representa preferiblemente 0 ó 2.

n representa de forma especialmente preferible 0.

n representa también de forma especialmente preferible 2.

60 R<sup>1</sup> representa preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

R<sup>1</sup> representa de forma especialmente preferible hidrógeno, flúor o cloro.

65 R<sup>1</sup> representa de forma muy especialmente preferible hidrógeno.

R<sup>1</sup> representa también de forma muy especialmente preferible flúor.

R<sup>2</sup> representa preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, isopropilo o metiltio.

70 R<sup>2</sup> representa de forma especialmente preferible hidrógeno, flúor, isopropilo o metiltio.

R<sup>2</sup> representa de forma muy especialmente preferible hidrógeno.

75 R<sup>3</sup> representa preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

R<sup>3</sup> representa de forma especialmente preferible hidrógeno o flúor.

R<sup>3</sup> representa de forma muy especialmente preferible hidrógeno.

80 R<sup>3</sup> representa también de forma muy especialmente preferible flúor.

R<sup>4</sup> representa preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

85 R<sup>4</sup> representa de forma especialmente preferible hidrógeno o metilo.

R<sup>4</sup> representa de forma muy especialmente preferible hidrógeno.

# ES 2 295 821 T3

$R^4$  representa también de forma muy especialmente preferible metilo.

$R^1, R^2, R^3$  y  $R^4$  representan de forma muy especialmente preferible simultáneamente hidrógeno.

- 5       $R^5$  representa preferiblemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alquil  $C_1$ - $C_4$ -sulfínico, alquil  $C_1$ - $C_4$ -sulfónico, alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -alquilo  $C_1$ - $C_3$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ -tio, halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ -sulfínico, halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ -sulfónico, halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -alquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, formíalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alquil  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 7 átomos de flúor, cloro y/o bromo, alquil  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 6 átomos de flúor, cloro y/o bromo, halogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 13 átomos de flúor, cloro y/o bromo;  $-COR^6$ ,  $-CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ .
- 15      $R^5$  representa de forma especialmente preferible hidrógeno, metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, sec- o *terc*-butilo, pentilo o hexilo, metilsulfínico, etilsulfínico, n- o isopropilsulfínico, n-, iso-, sec- o *terc*-butilsulfínico, metilsulfónico, etilsulfónico, n- o isopropilsulfónico, n-, iso-, sec- o *terc*-butilsulfónico, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo, difluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometilsulfínico, trifluorometilsulfónico, trifluorometoximetilo,  $-CH_2-CHO$ ,  $-CH_2CH_2-CHO$ ,  $-CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-C(O)OCH_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CO-CF_3$ ,  $-CH_2CO-CCl_3$ ,  $-CH_2CO-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CO-CH_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CCl_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCCl_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCC_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)O-CCl_2CCl_3$ ,  $-COR^6$ ,  $-CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ .
- 20      $R^5$  representa de forma especialmente preferible hidrógeno, metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, sec- o *terc*-butilo, pentilo o hexilo, metilsulfínico, etilsulfínico, n- o isopropilsulfínico, n-, iso-, sec- o *terc*-butilsulfínico, metilsulfónico, etilsulfónico, n- o isopropilsulfónico, n-, iso-, sec- o *terc*-butilsulfónico, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo, difluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometilsulfínico, trifluorometilsulfónico, trifluorometoximetilo,  $-CH_2-CHO$ ,  $-CH_2CH_2-CHO$ ,  $-CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-C(O)OCH_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CO-CF_3$ ,  $-CH_2CO-CCl_3$ ,  $-CH_2CO-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CO-CH_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CCl_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCCl_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCC_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)O-CCl_2CCl_3$ ,  $-COR^6$ ,  $-CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ .
- 25      $R^5$  representa de forma muy especialmente preferible hidrógeno, metilo, metoximetilo,  $-CH_2-CHO$ ,  $-CH_2CH_2-CHO$ ,  $-CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH(CH_3)_2$  o  $-COR^6$ .
- 30      $R^6$  representa preferiblemente hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -alquilo  $C_1$ - $C_3$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -alquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo,  $-COR^{11}$ .
- 35      $R^6$  representa de forma especialmente preferible hidrógeno, metilo, etilo, n- o isopropilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluorometoxi,  $-COR^{11}$ .
- 40      $R^6$  representa de forma muy especialmente preferible hidrógeno,  $-COCH_3$ ,  $-CHO$ ,  $-COCH_2OCH_3$ ,  $-COCO_2CH_3$ ,  $-COCO_2CH_2CH_3$ .
- 45      $R^7$  y  $R^8$  representan preferiblemente independientemente entre sí hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -alquilo  $C_1$ - $C_3$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -alquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- 50      $R^7$  y  $R^8$  forman además preferiblemente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 5 a 8 átomos de anillo eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ , pudiendo contener heterociclo 1 ó 2 heteroátomos adicionales no adyacentes del grupo de oxígeno, azufre o NR<sup>12</sup>.
- 55      $R^7$  y  $R^8$  representan de forma especialmente preferible independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, sec- o *terc*-butilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo, trifluorometoximeto.
- 60      $R^7$  y  $R^8$  forman además de forma especialmente preferible junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo o metilo, del grupo de morfolina, tiomorfolina o piperazina, en los que la piperazina puede estar sustituida en el segundo átomo de nitrógeno con R<sup>12</sup>.
- 65      $R^9$  y  $R^{10}$  representan preferiblemente independientemente entre sí hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo.
- 70      $R^9$  y  $R^{10}$  forman además preferiblemente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 5 a 8 átomos de anillo eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ , pudiendo contener heterociclo 1 ó 2 heteroátomos adicionales no adyacentes del grupo de oxígeno, azufre o NR<sup>12</sup>.

# ES 2 295 821 T3

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan de forma especialmente preferible independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, *sec*- o *terc*-butilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo, trifluorometoximetilo,

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman además de forma especialmente preferible junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo o metilo, del grupo de morfolina, tiomorfolina o piperazina, en los que la piperazina puede estar sustituida en el segundo átomo de nitrógeno con R<sup>12</sup>.

10 R<sup>11</sup> representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo.

15 R<sup>11</sup> representa de forma especialmente preferible hidrógeno, metilo, etilo, n- o isopropilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluorometoxi.

R<sup>12</sup> representa preferiblemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20 R<sup>12</sup> representa de forma especialmente preferible hidrógeno, metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, *sec*- o *terc*-butilo.

Z representa preferiblemente Z<sup>1</sup>.

25 Z<sup>1</sup> representa preferiblemente fenilo sustituido de una a cinco veces, de forma igual o distinta, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

Z<sup>1</sup> representa de forma especialmente preferible fenilo sustituido una vez, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

30 Z<sup>1</sup> representa también de forma especialmente preferible fenilo sustituido dos veces, de forma igual o distinta, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

Z<sup>1</sup> representa también de forma especialmente preferible fenilo sustituido tres veces, de forma igual o distinta, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

35 Z<sup>1</sup> representa de forma muy especialmente preferible fenilo sustituido una vez en posición 4, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

40 Z<sup>1</sup> representa de forma muy especialmente preferible fenilo sustituido dos veces, de forma igual o distinta, en posición 3,4, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

Z<sup>1</sup> representa de forma muy especialmente preferible fenilo sustituido dos veces, de forma igual o distinta, en posición 2,4, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

45 Z<sup>1</sup> representa de forma muy especialmente preferible fenilo sustituido dos veces, de forma igual o distinta, en posición 3,5, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

Z<sup>1</sup> representa de forma muy especialmente preferible fenilo sustituido tres veces, de forma igual o distinta, en posición 2,4,6, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de W<sup>1</sup>.

50 W<sup>1</sup> representa halógeno, ciano, nitrógeno, amino, hidroxi, formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo;

alquilo, hidroxialquilo, oxoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 1 a 8 átomos de carbono;

55 alquenilo o alqueniloxi respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 2 a 6 átomos de carbono;

60 halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, halogenoalquilsulfinilo o halogenoalquilsulfonilo respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 1 a 6 átomos de carbono y 1 a 13 átomos de halógeno iguales o distintos;

65 halogenoalquilo o halogenoalqueniloxi respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 11 átomos de halógeno iguales o distintos;

alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alcoxcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxi respectivamente de cadena lineal

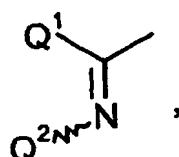
ES 2 295 821 T3

o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en las respectivas cadenas hidrocarbonadas; alquenilcarbonilo o alquinilcarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono en las respectivas cadenas hidrocarbonadas;

cicloalquilo o cicloalquiloxi respectivamente de 3 a 6 átomos de carbono;

alquileno de 3 ó 4 átomos de carbono, oxialquileno de 2 ó 3 átomos de carbono o dioxialquileno de 1 ó 2 átomos de carbono eventualmente sustituidos respectivamente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, oxo, metilo, trifluorometilo o etilo, respectivamente enlazado dos veces;

o un agrupamiento



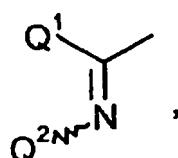
en el que

$Q^1$  representa hidrógeno, hidroxi o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halogenoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, o cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

$Q^2$  representa hidroxi, amino, metilamino, fenilo, bencil o alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido respectivamente con ciano, hidroxi, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino o fenilo, o alqueniloxi o alquiniloxi respectivamente de 2 a 4 átomos de carbono, así como fenilo, fenoxi, feniltio, benzoílo, benzoiletienilo, cinamoílo, heterociclico o fenilalquilo, fenilalquilogoxi, fenilalquiltio o heterociclikalquilo respectivamente de 1 a 3 átomos de carbono en las respectivas partes de alquilo, eventualmente sustituido respectivamente en la parte de anillo una a tres veces con halógeno y/o alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

W<sup>1</sup> representa preferiblemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, sec- o *terc*-butilo, metoxi, etoxi, n- o isopropoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi; difluorometilendioxi o tetrafluoroetilendioxi respectivamente enlazado dos veces.

o un agrupamiento



en el que

$\text{O}^1$  representa hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo, y

$\text{O}^2$  representa hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

50 Z representa también preferiblemente  $Z^2$

**Z<sup>2</sup>** representa preferiblemente cicloalquilo o bicicloalquilo respectivamente de 3 a 10 átomos de carbono eventualmente sustituido respectivamente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$Z^2$  representa de forma especialmente preferible ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo eventualmente sustituido respectivamente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con cloro y/o metilo.

60  $Z^2$  representa de forma muy especialmente preferible ciclopropilo sustituido con cloro y metilo.

$Z$  representa también preferiblemente  $Z^3$ .

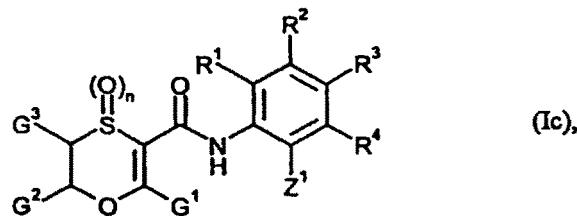
65 Z<sup>3</sup> representa preferiblemente alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> no sustituido o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 5       $Z^3$       representa de forma especialmente preferible alquilo  $C_4$ - $C_{20}$  no sustituido.
- 10      $Z^3$       representa también de forma especialmente preferible alquilo  $C_4$ - $C_{20}$  sustituido con cloro, ciclopropilo, díclorociclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 15      $Z$       representa también preferiblemente  $Z^4$ .
- 20      $Z^4$       representa preferiblemente alquenilo  $C_2$ - $C_{20}$  o alquinilo  $C_2$ - $C_{20}$  eventualmente sustituido respectivamente una o varias veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo y/o cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , en los que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo  $C_1$ - $C_4$  y/o halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ .
- 25      $Z^4$       representa de forma especialmente preferible alquenilo  $C_2$ - $C_{20}$  o alquinilo  $C_2$ - $C_{20}$ .
- 30      $Z$  y  $R^4$       representan también preferiblemente junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta.
- 35      $Z$  y  $R^4$       representan también de forma especialmente preferible junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido una, dos o tres veces con metilo.

Se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) en la que todos los restos tienen respectivamente los significados preferidos anteriormente citados.

40     Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en la que todos los restos tienen respectivamente los significados especialmente preferidos anteriormente citados.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (Ic)



55     en la que

60      $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $Z^1$  tienen los significados anteriormente dados.

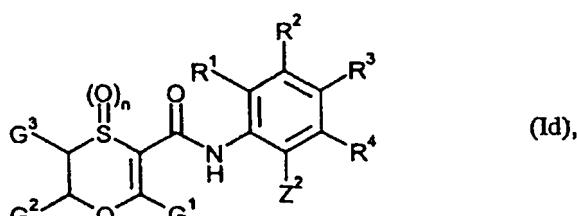
65     Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ic) en la que  $G^1$  representa trifluorometilo.

70     Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ic) en la que  $G^1$  representa difluorometilo.

75     Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ic) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan respectivamente hidrógeno.

80     Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ic) en la que  $n$  representa 0.

85     Se prefieren además los compuestos de fórmula (Id)



100    en la que

105     $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $Z^2$  tienen los significados anteriormente dados.

110    Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Id) en la que  $G^1$  representa trifluorometilo.

ES 2 295 821 T3

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Id) en la que G<sup>1</sup> representa difluorometilo.

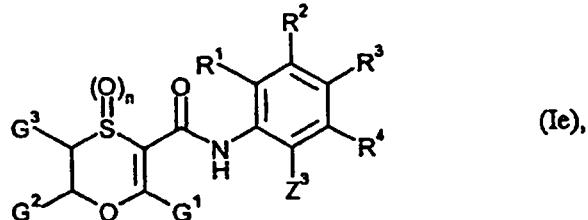
Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Id) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan respectivamente hidrógeno.

5

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Id) en la que n representa 0.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (Ie)

10



15

20 en la que

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Z<sup>3</sup> tienen los significados anteriormente dados.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ie) en la que G<sup>1</sup> representa trifluorometilo.

25

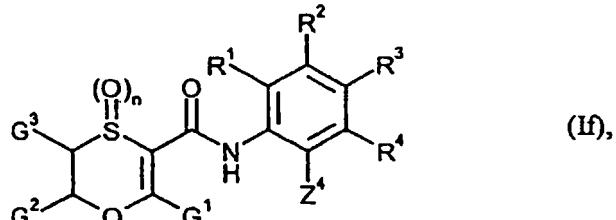
Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ie) en la que G<sup>1</sup> representa difluorometilo.

30

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ie) en la que n representa 0.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (If)

35



40

45 en la que

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Z<sup>4</sup> tienen los significados anteriormente dados.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (If) en la que G<sup>1</sup> representa trifluorometilo.

50

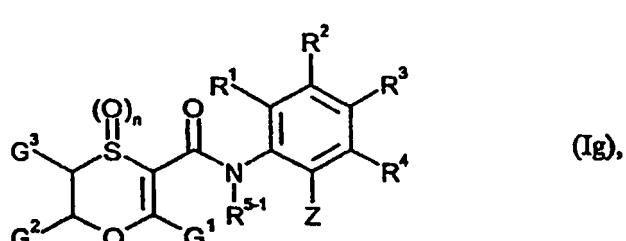
Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (If) en la que G<sup>1</sup> representa difluorometilo.

55

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (If) en la que n representa 0.

Se prefieren además los compuestos de fórmula (Ig)

60



en la que

$G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5-1}$  y  $Z$  tienen los significados anteriormente dados.

- 5       $R^{5-1}$  representa preferiblemente alquilo  $C_1-C_6$ , alquil  $C_1-C_4$ -sulfínico, alquilo  $C_1-C_4$ -sulfónico, alcoxi  $C_1-C_3$ -alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ; halogenoalquilo  $C_1-C_4$ , halogenoalquil  $C_1-C_4$ o, halogenoalquil  $C_1-C_4$ -sulfínico, halogenoalquilo  $C_1-C_4$ -sulfónico, halogenoalcoxi  $C_1-C_3$ -alquilo  $C_1-C_3$ , halogenocicloalquilo  $C_3-C_6$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, formilalquilo  $C_1-C_3$ , alquil  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalquilo  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 7 átomos de flúor, cloro y/o bromo, alquil  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 6 átomos de flúor, cloro y/o bromo, halogenoalquilo  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 13 átomos de flúor, cloro y/o bromo;  $-COR^6$ ,  $-CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ .
- 10      $R^{5-1}$  representa de forma especialmente preferible metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, sec- o *terc*-butilo, pentilo o hexilo, metilsulfínico, etilsulfínico, n- o isopropilsulfínico, n-, iso-, sec- o *terc*-butilsulfínico, metilsulfónico, etilsulfónico, n- o isopropilsulfónico, n-, iso-, sec- o *terc*-butilsulfónico, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluorometilo, triclorometilo, trifluoroetilo, difluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometilsulfínico, trifluorometilsulfónico, trifluorometoximetilo,  $-CH_2-CHO$ ,  $-CH_2CH_2-CHO$ ,  $-CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-C(O)OCH_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CO-CF_3$ ,  $-CH_2-CO-CCl_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-CO-CH_2CCl_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCCl_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCF_2CF_3$ ,  $-CH_2-C(O)OCH_2CCl_3$ ,  $-CH_2CH_2-C(O)OCCl_2CCl_3$ ,  $-COR^6$ ,  $-CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ .
- 15      $R^{5-1}$  representa de forma muy especialmente preferible metilo, metoximetilo,  $-CH_2-CHO$ ,  $-CH_2CH_2-CHO$ ,  $-CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-CO-CH(CH_3)_2$  o  $-COR^6$ .

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ig) en la que  $G^1$  representa trifluorometilo.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ig) en la que  $G^1$  representa difluorometilo.

35     Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ig) en la que  $R^1, R^2, R^3$  y  $R^4$  representan respectivamente hidrógeno.

40     Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (Ig) en la que  $n$  representa 0.

45     Los restos hidrocarburo saturados o insaturados como alquilo o alquenilo pueden ser respectivamente si es posible de cadena lineal o ramificada, también unidos a heteroátomos como, por ejemplo, en alcoxi.

50     La definición de alquilo  $C_4-C_{20}$  comprende el intervalo mayor definido en la presente memoria para un resto alquilo. En particular, esta definición comprende los significados n-, iso-, sec-, *terc*-butilo, así como respectivamente todos los isómeros de pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo y eicosilo.

55     La definición de alquenilo  $C_2-C_{20}$  comprende el intervalo mayor definido en la presente memoria para un resto alquenilo. En particular, esta definición comprende los significados etenilo, n-, isopropenilo, n-, iso-, sec-, *terc*-butenilo, así como respectivamente todos los isómeros de pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo y eicosenilo.

60     La definición alquinilo  $C_2-C_{20}$  comprende el intervalo mayor definido en la presente memoria para un resto alquinilo. En particular, la definición comprende los significados etinilo, n-, isopropinilo, n-, iso-, sec-, *terc*-butinilo, así como respectivamente todos los isómeros de pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, undecinilo, dodecinilo, tridecinilo, tetradecinilo, pentadecinilo, hexadecinilo, heptadecinilo, octadecinilo, nonadecinilo y eicosinilo.

65     Los restos eventualmente sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, en los que en las sustituciones múltiples los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

70     Los restos sustituidos con halógeno como, por ejemplo, halogenoalilo, están halogenados una o varias veces. En la halogenación múltiple, los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos. Halógeno representa a este respecto flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente flúor, cloro y bromo.

Las definiciones de resto o explicaciones indicadas anteriormente en general o indicadas en intervalos preferidos pueden combinarse a voluntad entre los respectivos intervalos e intervalos preferidos. Son válidas para los productos finales así como para los precursores e intermedios correspondientes.

5

*Explicaciones de los procedimientos y productos intermedios*

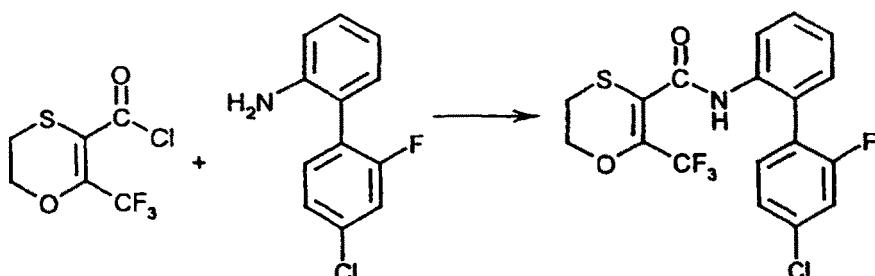
Procedimiento (a)

- 10 Se usan cloruro del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico y 4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-amina como sustancias de partida, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (a) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:

15

20

25



30 Los derivados de ácido oxatiincarboxílico necesarios para la práctica del procedimiento (a) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (II). En esta fórmula (II), G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> y n tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferidos, especialmente preferidos o muy especialmente preferidos para G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> y n. X<sup>1</sup> representa preferiblemente cloro o hidroxi.

35 Las sustancias de partida de fórmula (II) son conocidas en su mayoría y/o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (véase Han'guk Nonghwa Hakhoechi 2001, 44, 191-196). Se deducen nuevos compuestos de fórmula (II), así como procedimientos para su preparación, de los ejemplos de preparación.

40 Los compuestos de fórmula (II) en la que n representa 1 ó 2 se obtienen a partir de los correspondientes compuestos en los que n representa 0 mediante procedimientos habituales de oxidación, por ejemplo, mediante la reacción con peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en presencia de ácido fórmico y un diluyente (por ejemplo, 4-metil-2-pentanona). El grado de oxidación puede controlarse respectivamente mediante las condiciones de reacción.

45 Del mismo modo, es también posible oxidar compuestos de fórmula (I) en la que n representa 0 y obtener así compuestos de fórmula (I) en la que n representa 1 ó 2. El grado de oxidación puede controlarse respectivamente mediante las condiciones de reacción.

50 Los derivados de anilina necesarios además para la práctica del procedimiento (a) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (III). En esta fórmula (III), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Z tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferidos, especialmente preferidos o muy especialmente preferidos.

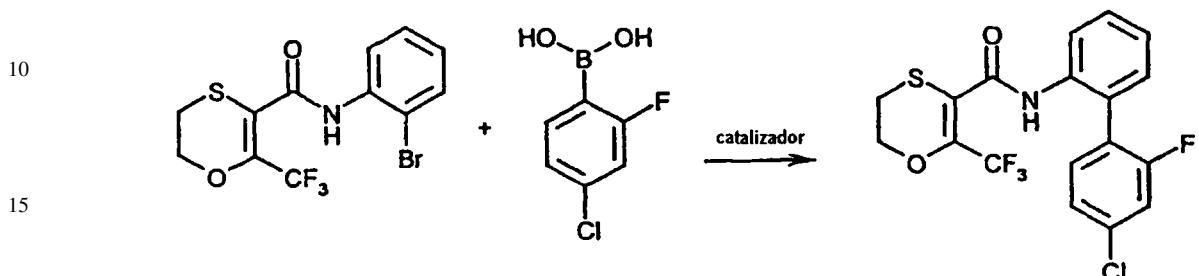
55 Las sustancias de partida de fórmula (III) son conocidas en su mayor parte y/o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (véanse, por ejemplo, *Bull. Korean Chem. Soc.* 2000, 21, 165-166; *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 240-244; *Heterocycles* 1989, 29, 1013-1016; *J. Med. Chem.* 1996, 39, 892-903; *Synthesis* 1995, 713-716; *Synth. Commun.* 1994, 24, 267-272; *Synthesis* 1994, 42-144; los documentos DE-A 2727416; EP-A 0824099; WO 93/11117, EP-A 0545099, EP-A 0589301, EP-A 0589313 y WO 02/38542).

60 También es posible preparar en primer lugar derivados de anilina de fórmula (III) en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, y derivatizar a continuación los compuestos así obtenidos según procedimientos habituales [por ejemplo, análogamente al procedimiento (i) según la invención].

65 Se deducen nuevos compuestos de fórmula (III), así como procedimientos para su preparación, de los ejemplos de preparación.

## Procedimiento (b)

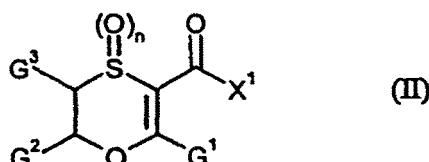
Se usan *N*-(2-bromofenil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxamida y ácido 4-cloro-2-fluorofenilbórico como sustancias de partida, así como un catalizador, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (b) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas.



Las halogenoxatiincarboxamidas necesarias para la práctica del procedimiento (b) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (IV). En esta fórmula (IV),  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos o estos índices con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles.  $X^2$  representa bromo o yodo.

Las halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV) no son todavía conocidas. Son igualmente objeto de la presente solicitud como nuevos compuestos químicos. Se obtienen

j) haciendo reaccionar derivados de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II)

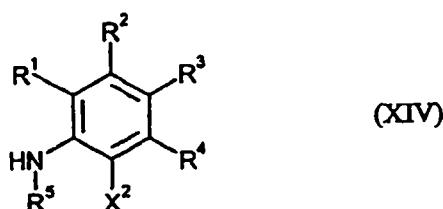


en la que

$G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  y  $n$  tienen los significados anteriormente dados, y

$X^1$  representa halógeno o hidroxi,

con halogenoanilinas de fórmula (XIV)



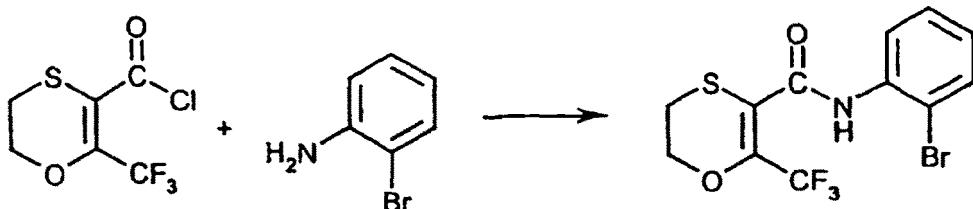
en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $X^2$  tienen los significados anteriormente dados,

eventualmente en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un agente de condensación, eventualmente en presencia de un acceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente.

## Procedimiento (j)

Se usan cloruro del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico y 2-bromoanilina como sustancias de partida, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (j) según la invención mediante el 5 siguiente esquema de fórmulas.



Los halogenuros de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) necesarios para la práctica del procedimiento (j) según la invención como sustancias de partida se han descrito ya anteriormente con relación al procedimiento (a) según la invención.

Las halogenoanilinas necesarias para la práctica del procedimiento (j) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (XIV). En esta fórmula (XIV), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y X<sup>2</sup> tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) o los preproductos de fórmula (III) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles.

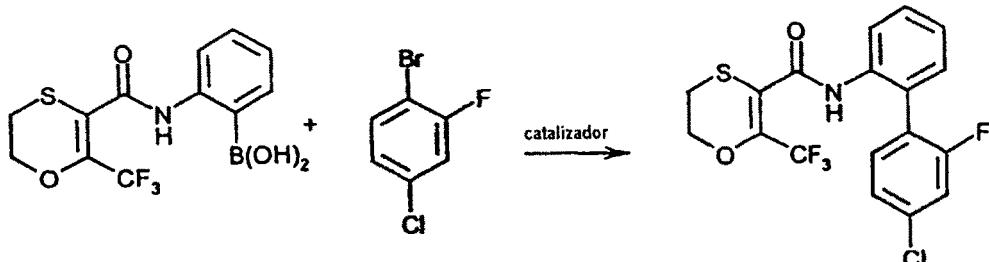
Las halogenoanilinas de fórmula (XIV) son compuestos químicos de síntesis comerciales o pueden obtenerse según procedimientos conocidos. En el caso en que R<sup>5</sup> no represente hidrógeno, el resto R<sup>5</sup> puede introducirse en la etapa de los compuestos de fórmula (XIV) mediante procedimientos de derivatización habituales. También es posible preparar en primer lugar compuestos de fórmula (IV) en los que R<sup>5</sup> representa hidrógeno y derivatizar a continuación los productos obtenidos mediante procedimientos habituales [véase el procedimiento (i) según la invención].

Los derivados de ácido bórico necesarios además para la práctica del procedimiento (b) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (V). En esta fórmula, Z<sup>1</sup> tiene preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para Z<sup>1</sup> con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferidos, especialmente preferidos o muy especialmente preferidos. A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> representan respectivamente hidrógeno o conjuntamente tetrametiletileno.

Los derivados de ácido bórico de fórmula (V) son conocidos y/o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 01/90084 y US 5.633.218).

## Procedimiento (c)

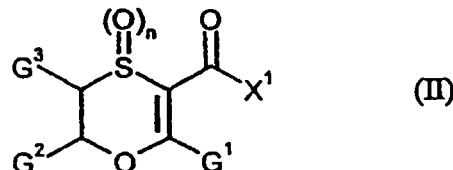
Se usan ácido 2-{{6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il}carbonilamino}fenilbórico y 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno como sustancias de partida, así como un catalizador, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (c) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Los derivados de oxatiincarboxamida de ácido bórico necesarios para la práctica del procedimiento (c) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (VI). En esta fórmula (VI), G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos o estos índices con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles. A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan respectivamente hidrógeno o conjuntamente tetrametiletileno.

Los derivados de oxatiincarboxamida de ácido bórico de fórmula (VI) no son todavía conocidos. Son compuestos químicos nuevos e igualmente objeto de la presente solicitud. Se obtienen

5 k) haciendo reaccionar un derivado de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II)

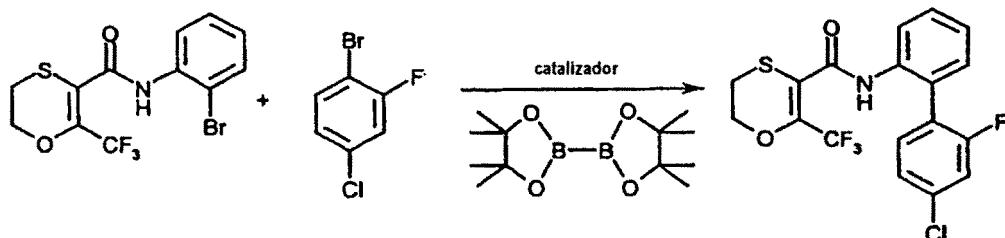


Los derivados de fenilo necesarios también para la práctica del procedimiento (c) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (VII). En esta fórmula (VII), Z<sup>1</sup> tiene preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para Z<sup>1</sup> con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles. X<sup>3</sup> representa cloro, bromo, yodo o trifluorometilsulfonato.

Los derivados de fenilo de fórmula (VII) son productos químicos de síntesis conocidos.

10 Procedimiento (d)

Se usan *N*-(2-bromofenil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxamida y 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno como sustancias de partida, así como un catalizador y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (d) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas.

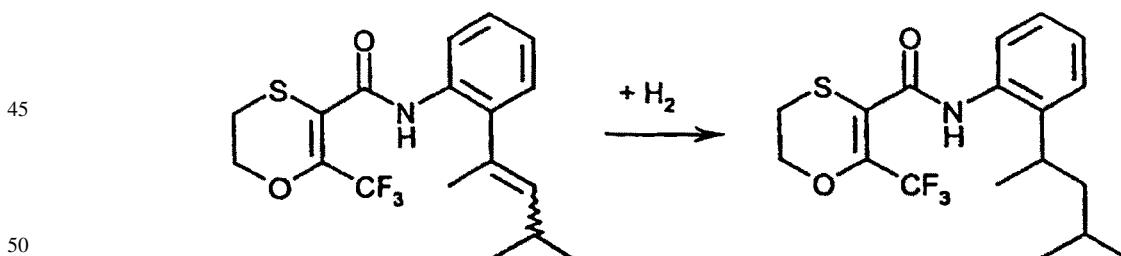


Las halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV) necesarias para la práctica del procedimiento (d) según la invención como sustancias de partida, así como los derivados de fenilo de fórmula (VII), se han descrito ya anteriormente con relación a los procedimientos (b) y (c) según la invención.

30 El 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano necesario además para la práctica del procedimiento (d) según la invención es un compuesto químico de síntesis comercial.

35 Procedimiento (e)

Se hidrogena, por ejemplo, *N*-[2-(1,3-dimetilbut-1-enil)fenil]-[6-(trifluorometil)-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il)]carboxamida, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (e) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas.



55 Las oxatiincarboxamidas necesarias para la práctica del procedimiento (e) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (Ia). En esta fórmula (Ia), G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen preferiblemente, de forma preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos o estos índices con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles.

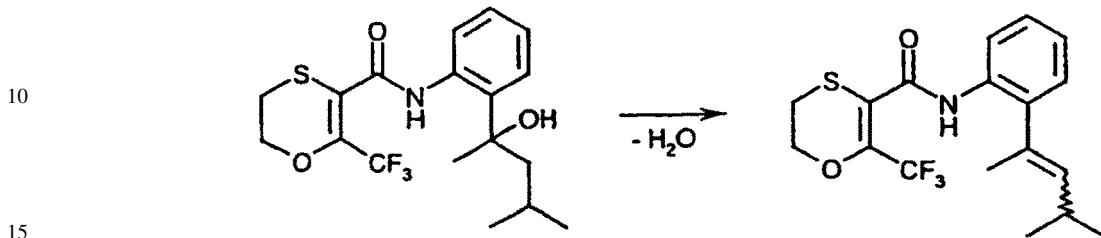
60 X<sup>4</sup> representa preferiblemente alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> eventualmente sustituido respectivamente una o varias veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que la parte cicloalquilo pueda estar sustituida a su vez eventualmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

65 X<sup>4</sup> representa de forma especialmente preferible alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>.

65 Los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos según la invención y pueden prepararse según los procedimientos (a), (f), (g) o (h).

## Procedimiento (f)

Se deshidrata, por ejemplo, *N*-[2-(1-hidroxi-1,3-dimetilbutil)fenil]-[6-trifluorometil)-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il)carboxamida, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (f) según la invención mediante 5 el siguiente esquema de fórmulas.



Las hidroxialquiloxatiincarboxamidas necesarias para la práctica del procedimiento (f) según la invención como sustancias de partida se definen por la fórmula (VIII). En esta fórmula (VIII), G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos o estos índices con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según 20 la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles.

25 X<sup>5</sup> representa preferiblemente hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> eventualmente sustituido adicionalmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con cloro, flúor, bromo y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

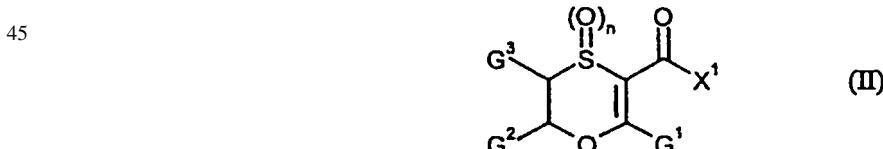
30 X<sup>5</sup> representa de forma especialmente preferible hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, hidroxihептило, hidroxioctilo, hidroxinonilo o hidroxidecilo eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, ciclopropilo, difluorociclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y/o ciclohexilo, respectivamente de cadena lineal o ramificada, respectivamente enlazado en cualquier posición.

Los compuestos de fórmula (VIII) no son todavía conocidos y son igualmente objeto de la presente solicitud como compuestos nuevos.

35 Se ha encontrado también que las hidroxialquilpirazolilcarboxamidas de fórmula (VIII) presentan muy buenas propiedades microbicas y pueden utilizarse para combatir microorganismos indeseados tanto en la protección de plantas como en la protección de material.

40 Las hidroxialquilpirazolilcarboxamidas de fórmula (VIII) se obtienen

I) haciendo reaccionar derivados del ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II)

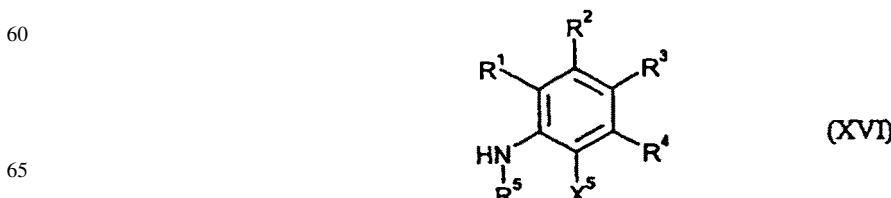


en la que

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> y n tienen los significados anteriormente dados, y

55 X<sup>1</sup> representa halógeno o hidroxi,

con un derivado de hidroxialquilanilina de fórmula (XVI)



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  y  $X^5$  tienen los significados anteriormente dados,

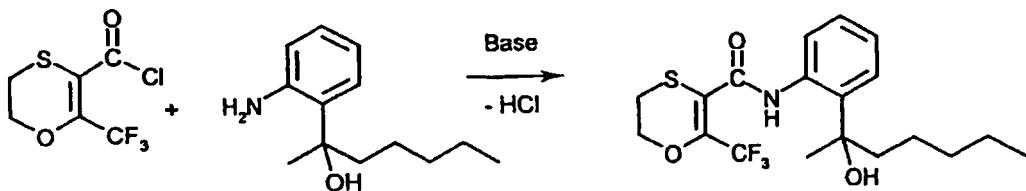
5 eventualmente en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un agente de condensación, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente.

Procedimiento (l)

10

Se usan, por ejemplo, cloruro del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico y 2-(2-aminofenil)-2-heptanol como sustancias de partida, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (l) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:

15



20

25 Los derivados de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) necesarios para la práctica del procedimiento (l) según la invención como sustancias de partida se han descrito ya anteriormente con relación al procedimiento (a) según la invención.

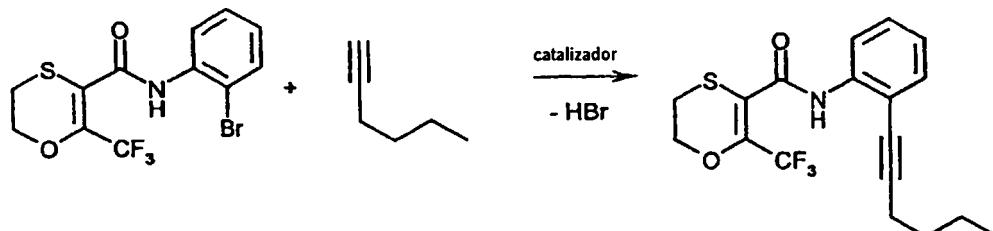
30 Los derivados de hidroxialquilanilina necesarios además para la práctica del procedimiento (l) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (XVI). En esta fórmula (XVI),  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  y  $X^5$  tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos con relación a la descripción de los compuestos de fórmulas (I) o (VIII) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles.

40

Procedimiento (g)

45 Se usan, por ejemplo, *N*-(2-bromofenil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxamida y 1-hexina como sustancias de partida, así como un catalizador, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (g) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas.

55



60

Las halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV) necesarias para la práctica del procedimiento (g) según la invención como sustancias de partida se han descrito ya anteriormente con relación al procedimiento (c) según la invención.

Los alquinos necesarios además para la práctica del procedimiento (g) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (IX).

65

$A^5$  representa preferiblemente alquilo  $C_2-C_{10}$  eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ .

# ES 2 295 821 T3

5 A<sup>5</sup> representa de forma especialmente preferible etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, ciclopropilo, difluorociclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y/o ciclohexilo, respectivamente de cadena lineal o ramificada, respectivamente enlazado en cualquier posición.

Los alquinos de fórmula (VI) son productos químicos de síntesis conocidos.

10 Los alquenos necesarios además para la práctica del procedimiento (g) según la invención como sustancias de partida alternativas se definen en general por la fórmula (X).

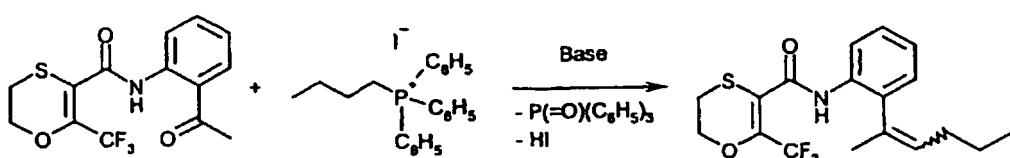
15 A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> representan preferiblemente independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o alquilo eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y el número total de átomos de carbono de la parte de molécula de cadena abierta no supera el número 12.

20 A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> representan de forma especialmente preferible independientemente entre sí respectivamente hidrógeno o etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, ciclopropilo, difluorociclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y/o ciclohexilo, respectivamente de cadena lineal o ramificada, respectivamente enlazado en cualquier posición, en los que el número total de átomos de carbono de la parte de la molécula de cadena abierta no supera el número 12.

25 Los alquenos de fórmula (VII) son productos químicos de síntesis conocidos.

## Procedimiento (h)

30 Se usan *N*-(2-acetilfenil)-[6-(trifluorometil)-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-il)]-carboxamida y yoduro de butil(trifenil)fosfonio como sustancias de partida, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (h) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas.



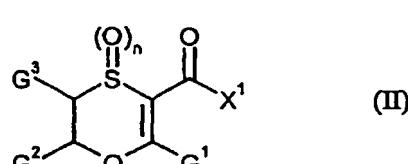
40 Las cetonas necesarias para la práctica del procedimiento (h) según la invención como sustancias de partida se definen en general mediante la fórmula (XI). En esta fórmula, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos o estos índices con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles.

45 A<sup>9</sup> representa preferiblemente alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido eventualmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

50 A<sup>9</sup> representa de forma especialmente preferible etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, ciclopropilo, difluorociclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y/o ciclohexilo, respectivamente de cadena lineal o ramificada, respectivamente enlazado en cualquier posición.

55 Las cetonas de fórmula (XI) no son todavía conocidas. Son objeto igualmente de la presente solicitud como nuevos compuestos químicos. Se obtienen

60 m) haciendo reaccionar derivados de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II)

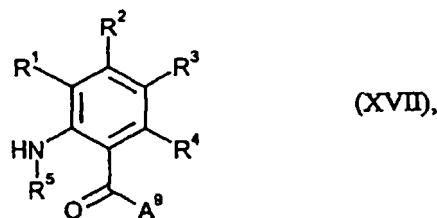


en la que

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> y n tienen los significados anteriormente dados, y

5 X<sup>1</sup> representa halógeno o hidroxi,

con cetoanilinas de fórmula (XVII)



en la que

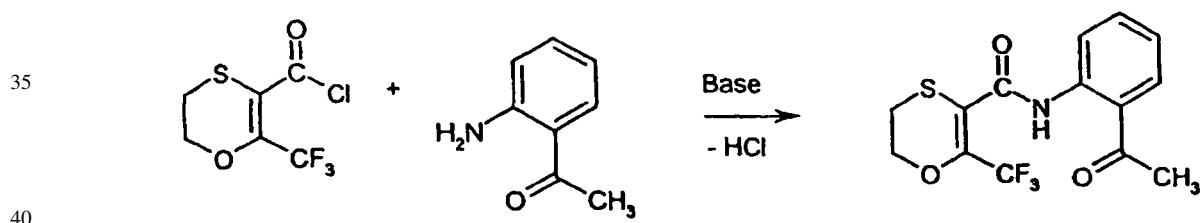
20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y A<sup>9</sup> tienen los significados anteriormente dados,

eventualmente en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un agente de condensación, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente.

25

Procedimiento (m)

30 Se usan cloruro del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico y 1-(2-aminofenil)etanona como sustancias de partida, de modo que puede representarse el procedimiento (m) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:



45 Los derivados de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) necesarios para la práctica del procedimiento (m) según la invención como sustancias de partida se han descrito ya anteriormente con relación al procedimiento (a) según la invención.

50

Las cetoanilinas necesarias para la práctica del procedimiento (m) según la invención como sustancias de partida se definen además por la fórmula (XVII). En esta fórmula (XVII), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y A<sup>9</sup> tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos con relación a la descripción de los compuestos de fórmulas (I) o (XI) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles.

55

Las cetoanilinas de fórmula (XII) son productos químicos de síntesis habituales en general (véanse, por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 4842-4857 o el documento US 4.032.573). En el caso en que R<sup>5</sup> no represente hidrógeno, el resto R<sup>5</sup> puede introducirse en la etapa de los compuestos de fórmula (XVII) mediante procedimientos de derivatización habituales. También es posible preparar en primer lugar compuestos de fórmula (XI) en los que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, y derivatizar a continuación los productos obtenidos mediante procedimientos habituales [véase el procedimiento (i) según la invención].

60

Los compuestos de fósforo necesarios además para la práctica del procedimiento (h) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (XII).

65

A<sup>10</sup> representa preferiblemente alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido eventualmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con cloro, flúor, bromo y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

A<sup>10</sup> representa de forma muy especialmente preferible etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo eventualmente sustituido una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, ciclopropilo, difluoroci-

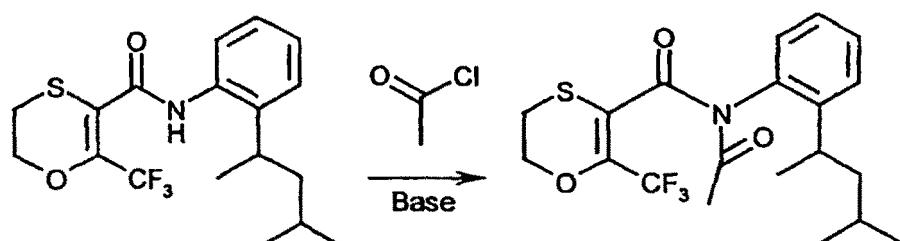
clopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y/o ciclohexilo, respectivamente de cadena lineal o ramificada, respectivamente enlazada en cualquier posición.

5 Px representa preferiblemente un agrupamiento  $-P^+(C_6H_5)_3Cl^-$ ,  $-P^+(C_6H_5)_3Br^-$ ,  $-P^+(C_6H_5)_3I^-$ ,  $-P(=O)(OCH_3)_3$  o  $-P(=O)(OC_2H_5)_3$ .

10 Los compuestos de fósforo de fórmula (XII) son conocidos y/o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1953, 580, 44-57 o *Pure Appl. Chem.* 1964, 9, 307-335).

15 10 Procedimiento (i)

15 Se usan *N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1,4-oxatiin-3-carboxamida y cloruro de acetilo como sustancias de partida, de modo que puede representarse el desarrollo del procedimiento (i) según la invención mediante el siguiente esquema de fórmulas:



30 Las yodopirazolilcarboxanilidas necesarias para la práctica del procedimiento (i) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (Ib). En esta fórmula (Ib), G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Z tienen preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos o estos índices con relación a la descripción de los compuestos de fórmula (I) según la invención como preferibles, especialmente preferibles o especialmente preferibles.

35 Los compuestos de fórmula (Ib) son compuestos según la invención y pueden prepararse según los procedimientos (a) a (h).

40 Los halogenuros necesarios además para la práctica del procedimiento (i) según la invención como sustancias de partida se definen en general por la fórmula (XIII). En esta fórmula (XIII), R<sup>5-1</sup> representa preferiblemente, de forma especialmente preferible o de forma muy especialmente preferible aquellos significados que ya se han dado para estos restos en relación con la descripción de los compuestos de fórmula (Ig) como preferibles, especialmente preferibles o muy especialmente preferibles. X<sup>6</sup> representa cloro, bromo o yodo.

Los halogenuros de fórmula (XIII) son conocidos.

45 45 Condiciones de reacción

Como diluyentes para la práctica de los procedimientos (a), (j), (k), (l) y (m) según la invención, se tienen en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Pertencen a ellos, preferiblemente, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; cetonas como acetona, butanona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; sus mezclas con agua o agua pura.

Los procedimientos (a), (j), (k), (l) y (m) según la invención se llevan a cabo eventualmente en presencia de un aceptor de ácido adecuado. Como tal, se tienen en cuenta todas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertencen a ellas, preferiblemente, hidruros, hidróxidos, amiduros, alcoholatos, acetatos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos como, por ejemplo, hidruro de sodio, amiduro de sodio, diisopropilamiduro de litio, metilato de sodio, etilato de sodio, *terc*-butilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de amonio, así como aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dimetilbencilamina, piridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU).

Los procedimientos (a), (j), (k), (l) y (m) según la invención se llevan a cabo eventualmente en presencia de un agente de condensación de ácido. Como tal, se tienen en cuenta todos los agentes de condensación utilizables ha-

bitualmente para dichas reacciones de amidación. Se citan, por ejemplo, formadores de halogenuro de ácido como fosgeno, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicloruro de fosfóro o cloruro de tio-  
5 nilo; formadores de anhídrido como éster etílico del ácido clorofórmico, éster metílico del ácido clorofórmico, éster isopropílico del ácido clorofórmico, éster isobutílico del ácido clorofórmico o cloruro de metanosulfonilo; carbo-  
diimidas como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) u otros agentes de condensación habituales como pentóxido de  
fósforo, ácido polifosfórico, *N,N*-carbonildiimidazol, 2-etoxi-*N*-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), trifenil-  
fosfina/tetracloruro de carbono o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio.

10 Los procedimientos (a), (j), (k), (l) y (m) según la invención se llevan a cabo eventualmente en presencia de un catalizador. Se citan, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, 1-hidroxibenzotriazol o dimetilformamida.

15 Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo en la práctica de los procedimientos (a), (j), (k), (l) y (m) según la invención. En general, se trabaja a temperaturas de 0°C a 150°C, preferiblemente a temperaturas de 0°C a 80°C.

20 Para la práctica del procedimiento (a) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I), se utilizan en general por mol de derivado de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de derivado de anilina de fórmula (III).

25 Para la práctica del procedimiento (j) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (IV), se utilizan en general por mol de derivado de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de halogenoanilina de fórmula (XIV).

30 Para la práctica del procedimiento (k) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (VI), se utilizan en general por mol de derivado de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de derivado de ácido anilinbórico de fórmula (XV).

35 Para la práctica del procedimiento (l) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (VIII), se utilizan en general por mol de derivado de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de derivado de hidroxialquilanilina de fórmula (XVI).

40 Para la práctica del procedimiento (m) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (IX), se utilizan en general por mol de derivado de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II) 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de cetoanilina de fórmula (XVII).

45 Como diluyente para la práctica de los procedimientos (b), (c) y (d) según la invención se tienen en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Pertenecen a ellos, preferiblemente, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; ésteres como acetato de metilo o acetato de etilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; sulfonas como sulfolano; alcoholes como metanol, etanol, n- o isopropanol, n-, iso-, sec- o *terc*-butanol, etanodiol, propano-1,2-diol, etoxietanol, metoxietanol, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, sus mezclas con agua o agua pura.

50 Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo en la práctica de los procedimientos (b), (c) y (d) según la invención. En general se trabaja a temperaturas de 0°C a 180°C, preferiblemente a temperaturas de 20°C a 150°C.

55 Los procedimientos (b), (c) y (d) según la invención se llevan a cabo eventualmente en presencia de un aceptor de ácido adecuado. Como tal se tienen en cuenta todas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertenecen a ellas, preferiblemente, hidruros, hidróxidos, amiduros, alcoholatos, acetatos, fluoruros, fosfatos, carbonatos o hidro-  
genocarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos como, por ejemplo, hidruro de sodio, amiduro de sodio, diisopropilamiduro de litio, metilato de sodio, etilato de sodio, *terc*-butilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de cesio, así como aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dimetilbencilamina, piridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclo-  
60 noneno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU).

65 Los procedimientos (b), (c) y (d) según la invención se llevan a cabo en presencia de un catalizador como, por ejemplo, una sal o complejo de paladio. Se tienen en cuenta para ello, preferiblemente, cloruro de paladio, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfino)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio o cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaladio (II).

70 Puede conseguirse también un complejo de paladio en la mezcla de reacción si se añaden separadamente para reacción una sal de paladio y un ligando complejo como, por ejemplo, trietilfosfano, tri-*terc*-butilfosfano, triciclohexilfos-

fano, 2-(diciclohexilfosfano)bifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfano)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfano)-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, trifenilfosfano, tris-(o-tolil)fosfano, 3-(difenilfosfino)bencenosulfonato de sodio, tris-2-(metoxifenil)fosfano, 2,2'-bis-(difenilfosfano)-1,1'-binaftilo, 1,4-bis-(difenilfosfano)butano, 1,2-bis-(difenilfosfano)etano, 1,4-bis-(diciclohexilfosfano)butano, 1,2-bis(diciclohexilfosfano)etano, 2-(diciclohexilfosfano)-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, bis(difenilfosfino)ferroceno o tris-(2,4-*terc*-butilfenil)fosfito.

Para la práctica del procedimiento (b) según la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I), se utiliza en general por mol de halogenoxatiincarboxamida de fórmula (IV) 1 a 15 mol, preferiblemente 2 a 8 mol, de derivado de ácido bórico de fórmula (V).

Para la práctica del procedimiento (c) según la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I), se utiliza en general por mol de derivado de oxatiincarboxamida de ácido bórico de fórmula (VI) 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de derivado de fenilo de fórmula (VII).

Para la práctica del procedimiento (d) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I), se utiliza en general por mol de halogenoxatiincarboxamida de fórmula (IV) 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de derivado fenilo de fórmula (VII) y 0,8 a 15 mol, preferiblemente 0,8 a 8 mol, de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano.

Como diluyente para la práctica del procedimiento (e) según la invención se tienen en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Pertenecen a ellos, preferiblemente, hidrocarburos alifáticos o alicílicos como, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano o decalina; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,2-dietoxietano; alcoholes como metanol, etanol, n- o isopropanol, n-, iso-, *sec*- o *terc*-butanol, etanodiol, propano-1,2-diol, etoxietanol, metoxietanol, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, sus mezclas con agua o agua prua.

El procedimiento (e) según la invención se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Como tal, se tienen en cuenta todos los catalizadores que se usan habitualmente para hidrogenaciones. Se citan por ejemplo: níquel Raney, paladio o platino, eventualmente sobre un material portador como, por ejemplo, carbono activo.

Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo en la práctica del procedimiento (e) según la invención. En general, se trabaja a temperaturas de 0°C a 150°C, preferiblemente a temperaturas de 20°C a 100°C.

Como diluyente para la práctica del procedimiento (f) según la invención se tienen en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Pertenecen a ellos preferiblemente, hidrocarburos alifáticos, alicílicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloroformo, dicloroetano o tricloroetano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; cetonas como acetona, butanona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; ésteres como acetato de metilo o acetato de etilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; sulfonas como sulfolano; alcoholes como metanol, etanol, n- o isopropanol, n-, iso-, *sec*- o *terc*-butanol, etanodiol, propano-1,2-diol, etoxietanol, metoxietanol, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, sus mezclas con agua o agua pura.

El procedimiento (f) según la invención se lleva a cabo eventualmente en presencia de un ácido. Como tal, se tienen en cuenta todos los ácidos inorgánicos y orgánicos protónicos así como ácidos de Lewis, así como todos los ácidos poliméricos. Pertenecen a ellos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trifluoruro de boro (también como eterato), tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, ortotitanato de tetrabutilo, cloruro de cinc, cloruro de hierro (III), pentacloruro de antimonio, intercambiadores iónicos ácidos, arcillas ácidas y gel de sílice ácido.

Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo en la práctica del procedimiento (f) según la invención. En general, se trabaja a temperaturas de 0°C a 150°C, preferiblemente a temperaturas de 0°C a 100°C.

Como diluyente para la práctica del procedimiento (g) según la invención, se tienen en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Pertenecen a ellos, preferiblemente, nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo o amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico.

El procedimiento (g) según la invención se lleva a cabo eventualmente en presencia de un aceptor de ácido adecuado. Como tal, se tienen en cuenta todas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertenecen a ellas, preferiblemente, hidruros, hidróxidos, amiduros, alcoholatos, acetatos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos como, por ejemplo, hidruro de sodio, amiduro de sodio, metilato de sodio, etilato de sodio, *terc*-butilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de amonio, así como aminas terciarias como trimetilamina, trietila-

mina, tributilamina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dimetilbencilamina, piridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU).

El procedimiento (g) según la invención se lleva a cabo en presencia de uno o varios catalizadores.

5 Para ello, son adecuados especialmente sales o complejos de paladio. Se tienen en cuenta para ello preferiblemente cloruro de paladio, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfino)paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio. Puede conseguirse también un complejo de paladio en la mezcla de reacción si se añade separadamente para reacción una sal de paladio y un ligando de complejo.

10 Como ligandos se tienen en cuenta preferiblemente compuestos organofosforados. Se citan, por ejemplo: trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, diciclohexilfosfinobifenilo, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, bisdifenilfosfinoferroceno, di-(*terc*-butilfosfino)bifenilo, di(ciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-*N,N*-dimetilaminobifenilo, triciclohexilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina. Pero puede renunciarse también a los ligandos.

15 El procedimiento (g) según la invención se lleva a cabo además eventualmente en presencia de otra sal metálica como sales de cobre, por ejemplo, yoduro de cobre (I).

20 Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo en la práctica del procedimiento (g) según la invención. En general, se trabaja a temperaturas de 20°C a 180°C, preferiblemente a temperaturas de 50°C a 150°C.

25 Para la práctica del procedimiento (g) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I), se utiliza en general por mol de halogenoxatiincarboxamida de fórmula (IV) 1 a 5 mol, preferiblemente 1 a 2 mol, de alquino de fórmula (IX) o alqueno de fórmula (X).

30 Como diluyente para la práctica del procedimiento (h) según la invención se tienen en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Pertencen a ellos, preferiblemente, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloroformo, dicloroetano o tricloroetano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, *n*-o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; ésteres como acetato de metilo o acetato de etilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; sulfonas como sulfolano; alcoholes como metanol, etanol, *n*- o isopropanol, *n*-, *iso*-, *sec*- o *terc*-butanol, etanodiol, propano-1,2-diol, etoxietanol, metoxietanol, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoisopropiléter, sus mezclas con agua o agua pura.

35 El procedimiento (h) según la invención se lleva a cabo eventualmente en presencia de un aceptor de ácido adecuado. Como tal, se tienen en cuenta todas las bases fuertes habituales. Pertencen a ellas preferiblemente hidruros, hidróxidos, amiduros o alcoholatos de metales alcalinotérreos o alcalinos o compuestos hidrocarbonados de metales alcalinos como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amiduro de sodio, diisopropilamiduro de litio, metilato de sodio, etilato de sodio, *terc*-butilato de potasio, metil-litio, fenil-litio o butil-litio.

40 Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo en la práctica del procedimiento (h) según la invención. En general, se trabaja a temperaturas de -80°C a 150°C, preferiblemente a temperaturas de -30°C a 80°C.

45 Para la práctica del procedimiento (h) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I), se utiliza en general por mol de cetona de fórmula (XI) 1 a 5 mol, preferiblemente 1 a 2 mol, de compuesto de fósforo de fórmula (XII).

50 Como diluyente para la práctica del procedimiento (i) según la invención se tienen en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Pertencen a ellos preferiblemente hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloroformo, dicloroetano o tricloroetano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol o amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico.

55 El procedimiento (i) según la invención se lleva a cabo en presencia de una base. Como tal, se tienen en cuenta todas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertencen a ellas preferiblemente hidruros, hidróxidos, amiduros, alcoholatos, acetatos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinotérreos o alcalinos como, por ejemplo, hidruro de sodio, amiduro de sodio, metilato de sodio, etilato de sodio, *terc*-butilato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de cesio, así como aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dimetilbencilamina, piridina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU).

## ES 2 295 821 T3

Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio intervalo en la práctica del procedimiento (i) según la invención. En general, se trabaja a temperaturas de 0°C a 150°C, preferiblemente a temperaturas de 20°C a 110°C.

Para la práctica del procedimiento (i) según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I), se 5 utiliza generalmente por mol de oxatiincarboxamida de fórmula (Ib) 0,2 a 5 mol, preferiblemente 0,5 a 2 mol, de halogenuro de fórmula (XIII). Todos los procedimientos según la invención se llevan a cabo en general a presión normal. Sin embargo, también es posible trabajar a presión elevada o reducida, en general entre 10 kPa y 1.000 kPa.

Las sustancias según la invención presentan un fuerte efecto microbídico y pueden utilizarse para combatir micro- 10 organismos indeseados como hongos y bacterias, en protección de plantas y en protección de material.

Los fungicidas pueden utilizarse en la protección de plantas para combatir *Plasmodiophoromycetes*, *Oomycetes*, *Chytridiomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes* y *Deuteromycetes*.

15 Los bactericidas pueden utilizarse en la protección de plantas para combatir *Pseudomonadaceae*, *Rhizobiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Corynebacteriaceae* y *Streptomycetaceae*.

Por ejemplo, pero sin limitación, se citan varios agentes patógenos de enfermedades fúngicas y bacterianas que 20 caen dentro de los conceptos anteriormente enumerados:

especies de *Xanthomonas* como, por ejemplo, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*;

especies de *Pseudomonas* como, por ejemplo, *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*;

25 especies de *Erwinia* como, por ejemplo, *Erwinia amylovora*;

especies de *Pythium* como, por ejemplo, *Pythium ultimum*;

30 especies de *Phytophthora* como, por ejemplo, *Phytophthora infestans*;

especies de *Pseudoeromonospora* como, por ejemplo, *Pseudoeromonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*;

especies de *Plasmopara* como, por ejemplo, *Plasmopara viticola*;

35 especies de *Bremia* como, por ejemplo, *Bremia lactucae*;

especies de *Peronospora* como, por ejemplo, *Peronospora pisi* o *P. brassicae*;

40 especies de *Erysiphe* como, por ejemplo, *Erysiphe graminis*;

especies de *Sphaerotheca* como, por ejemplo, *Sphaerotheca fuliginea*;

especies de *Podosphaera* como, por ejemplo, *Podosphaera leucotricha*;

45 especies de *Venturia* como, por ejemplo, *Venturia inaequalis*;

especies de *Pyrenophora* como, por ejemplo, *Pyrenophora teres* o *P. graminea* (forma de conidio: *Drechslera*, sin.: *Helminthosporium*);

50 especies de *Cochliobolus* como, por ejemplo, *Cochliobolus sativus* (forma de conidio: *Drechslera*, sin: *Helminthosporium*);

especies de *Uromyces* como, por ejemplo, *Uromyces appendiculatus*;

55 especies de *Puccinia* como, por ejemplo, *Puccinia recondita*;

especies de *Sclerotinia* como, por ejemplo, *Sclerotinia sclerotiorum*;

60 especies de *Tilletia* como, por ejemplo, *Tilletia caries*;

especies de *Ustilago* como, por ejemplo, *Ustilago nuda* o *Ustilago avenae*;

especies de *Pellicularia* como, por ejemplo, *Pellicularia sasakii*;

65 especies de *Pyricularia* como, por ejemplo, *Pyricularia oryzae*;

especies de *Fusarium* como, por ejemplo, *Fusarium culmorum*;

especies de *Botrytis* como, por ejemplo, *Botrytis cinerea*;

especies de *Septoria* como, por ejemplo, *Septoria nodorum*;

5 especies de *Leptosphaeria* como, por ejemplo, *Leptosphaeria nodorum*;

especies de *Cercospora* como, por ejemplo, *Cercospora canescens*;

10 especies de *Alternaria* como, por ejemplo, *Alternaria brassicae*;

15 especies de *Pseudocercosporella* como, por ejemplo, *Pseudocercosporella herpotrichoides*.

Los principios activos según la invención presentan también un muy fuerte efecto reforzante en plantas. Son por tanto adecuados para la movilización de las fuerzas de defensa propias de las plantas contra la infestación por micro-organismos indeseados.

20 Por sustancias reforzantes de plantas (inductoras de resistencia) ha de entenderse en el presente contexto aquellas sustancias que están en disposición de estimular el sistema de defensa de plantas, de modo que las plantas tratadas en la inoculación posterior con microorganismos indeseados desarrollan una amplia resistencia contra estos microorganismos.

25 Por microorganismos indeseados ha de entenderse en el presente caso hongos, bacterias y virus fitopatógenos. Las sustancias según la invención pueden utilizarse por tanto para proteger a las plantas durante un intervalo de tiempo conocido después del tratamiento contra la infestación por los agentes patógenos citados. El intervalo de tiempo durante el que se efectúa esta protección se extiende generalmente de 1 a 10 días, preferiblemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de plantas con los principios activos.

30 La buena fitotolerancia de los principios activos a las concentraciones necesarias para combatir enfermedades de plantas permite un tratamiento de las partes aéreas de plantas, de productos de planta y de semilla y del suelo.

35 A este respecto, los principios activos según la invención se utilizan con un éxito especialmente alto para combatir enfermedades de cereales como, por ejemplo, contra especies de *Puccinia* y enfermedades de vinicultura, fruticultura y horticultura como, por ejemplo, contra especies de *Botrytis*, *Venturia* o *Alternaria*.

35 Los principios activos según la invención son adecuados también para aumentar el rendimiento de cosecha. Son además mínimamente tóxicos y presentan una buena fitotolerancia.

40 Los principios activos según la invención pueden usarse eventualmente a determinadas concentraciones y cantidades de aplicación también como herbicidas, para influir en el crecimiento de plantas, así como para combatir plagas animales. Pueden utilizarse eventualmente también como productos intermedios y precursores para la síntesis de otros principios activos.

45 Según la invención, pueden tratarse todas las plantas y partes de planta. Por plantas se entiende, a este respecto, todas las plantas y poblaciones de plantas como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo de aparición natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas protegibles por el derecho de protección de variedades o las variedades de plantas no protegibles. Por partes de planta debe entenderse todas las partes y órganos de planta aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, indicándose por ejemplo hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos frutales, frutos y semillas, así como raíces, tubérculos y rizomas. Pertenecen también a las partes de planta productos de cosecha, así como material de propagación vegetativa y generativa, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, acodos y semillas.

55 El tratamiento según la invención de plantas y partes de planta con los principios activos se realiza directamente o mediante acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, pulverización, vaporización, nebulización, dispersión, extensión, y en material de propagación, particularmente en semillas, además mediante revestimientos de una o varias capas.

60 En la protección de material, las sustancias según la invención se utilizan para la protección de materiales técnicos contra la infestación por microorganismos indeseados.

65 Por materiales técnicos se entiende en el presente contexto materiales no vivos que se preparan para uso en la técnica. Por ejemplo, los materiales técnicos, que deben protegerse mediante los principios activos según la invención ante cambios o degradación microbiana pueden ser adhesivos, colas, papeles y cartones, productos textiles, cuero, madera, pinturas y artículos de plástico, lubricantes refrigerantes y otros materiales que pueden infestarse o degradarse por microorganismos. En el marco de los materiales para proteger, se citan también partes de instalaciones de producción, por ejemplo circuitos de agua de refrigeración, que pueden dañarse por la proliferación de microorganismos. En el marco de la presente invención se citan como materiales técnicos, preferiblemente, adhesivos, colas, papeles y

## ES 2 295 821 T3

cartones, cuero, madera, pintura, lubricantes refrigerantes y líquidos de intercambio de calor, de forma especialmente preferida madera.

Como microorganismos que pueden causar una degradación o un cambio de los materiales técnicos se citan, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y organismos mucilaginosos. Preferiblemente, los principios activos según la invención actúan contra hongos, particularmente mohos, hongos colorantes de madera y degradantes de madera (*Basidiomyceten*), así como contra organismos mucilaginosos y algas.

Se citan, por ejemplo, microorganismos de los siguientes géneros:

10 *Alternaria*, como *Alternaria tenuis*,

15 *Aspergillus*, como *Aspergillus niger*,

20 *Chaetomium*, como *Chaetomium globosum*,

25 *Coniophora*, como *Coniophora puetana*,

30 *Lentinus*, como *Lentinus tigrinus*,

25 *Penicillium*, como *Penicillium glaucum*,

35 *Polyporus*, como *Polyporus versicolor*,

40 *Aureobasidium*, como *Aureobasidium pullulans*,

30 *Sclerophoma*, como *Sclerophoma pityophila*,

45 *Trichoderma*, como *Trichoderma viride*,

35 *Escherichia*, como *Escherichia coli*,

50 *Pseudomonas*, como *Pseudomonas aeruginosa*,

35 *Staphylococcus*, como *Staphylococcus aureus*.

Los principios activos pueden transferirse, dependiendo de sus propiedades físicas y/o químicas respectivas, a las formulaciones habituales, como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, pastas, gránulos, aerosoles, encapsulaciones finas en sustancias poliméricas y en sustancias de revestimiento para semillas, así como formulaciones de nebulización ULV en frío y en caliente.

Estas formulaciones se preparan de modo conocido, por ejemplo, mediante mezclado de los principios activos con agentes extensores, es decir, disolventes líquidos, gases licuados mantenidos a presión y/o vehículos sólidos, eventualmente usando agentes tensioactivos, es decir, agentes emulsionantes y/o dispersantes y/o agentes espumantes. En el

45 caso de empleo de agua como agente extensor, pueden usarse también, por ejemplo, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos se tienen esencialmente en cuenta: compuestos aromáticos como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos clorados como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos como ciclohexano o parafinas, por ejemplo, fracciones de petróleo, alcoholes como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, cetonas como acetona, metiletilcetona, metili-

50 sobutilcetona o ciclohexanona, disolventes polares fuertes como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, así como agua. Por agentes extensores o vehículos en forma de gas licuado se entienden aquellos líquidos que a temperatura normal y presión normal tienen forma de gas, por ejemplo, gases propulsores de aerosoles como hidrocarburos halogenados,

55 así como butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono. Como vehículos sólidos se tienen en cuenta: por ejemplo, polvos de roca naturales como caolín, arcillas, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y polvos de roca sintéticos como sílice altamente dispersada, óxido de aluminio y silicatos. Como vehículos sólidos

60 para gránulos se tienen en cuenta, por ejemplo, rocas fracturadas y fraccionadas naturales como calcita, piedra pómex, mármol, sepiolita, dolomita, así como gránulos sintéticos de polvos inorgánicos y orgánicos, así como gránulos de ma-

55 terial orgánico como serrín, cortezas de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco. Como agentes emulsionantes y/o espumantes se tienen en cuenta, por ejemplo, emulsionantes no ionogénicos y aniónicos como polioxietileno-éster de

65 ácido graso, polioxietileno-alcohol graso-éter, por ejemplo, alquilarilpoliglicoléteres, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de arilo, así como hidrolizados de albúmina. Como dispersantes se tienen en cuenta, por ejemplo,

lejías de lignina-sulfito y metilcelulosa.

Pueden usarse en las formulaciones adhesivos como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en forma de polvo, grano o látex, como goma arábiga, polímeros naturales y sintéticos. Pueden ser aditivos adicionales aceites minerales y vegetales.

## ES 2 295 821 T3

Pueden usarse colorantes como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, azul de ferrocianuro y colorantes orgánicos como colorantes de alizarina, azoicos y de ftalocianina metálica y oligonutrientes como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

5 Las formulaciones contienen en general entre 0,1 y 95% en peso de principio activo, preferiblemente entre 0,5 y 90%.

10 Los principios activos según la invención pueden presentarse como tales o en sus formulaciones comerciales, también mezclados con fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematicidas o insecticidas conocidos para así, por ejemplo, ampliar el espectro de actividad o evitar el desarrollo de resistencias. En muchos casos, se obtienen a este respecto efectos sinérgicos, es decir, el efecto de la mezcla es mayor que el efecto de los componentes individuales.

Como asociados de mezcla se tienen en cuenta, por ejemplo, los siguientes compuestos:

15

### *Fungicidas*

20 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, acibenzolar-S-metilo, aldimorf, amidoflumet, ampropilfos, ampropilfos de potasio, andoprim, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxilo, benodanilo, benomilo, bentiavalcarbiso propilo, benzamacrilo, benzamacrilo-isobutilo, bilanafos, binapacrilo, bifenilo, bitertanol, blastidicina-S, bromuconazol, bupirimato, butiobato, butilamina, polisulfuro de calcio, capsimicina, captafol, captán, carbendazim, carboxina, carpropamida, carvón, quinometionato, clobentiazona, clorfenazol, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, clozilacón, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, ciprofuram, Dagger S, debacarb, diclofluanid, diclona, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, diflumetorim, dimentirimol, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, dinoconazol-M, dinocap, difenilamina, dipirition, ditalimfos, ditanón, dodina, drazoxolón, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenantanilo, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenitropano, fenoxanilo, fenpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, ferbam, fluazinam, flubenzimina, fludioxonilo, flumetover, flumorf, fluoromida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flurprimidol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, fosetyl-Al, fosetyl de sodio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, furcarbanilo, furmeclclox, guazatina, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina, yodocarb, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, irumamicina, isoprotiolano, isovallediona, casugamicina, cresoxim-metilo, mancozeb, maneb, meferimzona, mepanirim, mepronilo, metalaxilo, metalaxilo-M, metconazol, metasulfocarb, metfuroxam, metiram, metominostrobina, metsulfovax, mildiomicina, miclobutanilo, miclozolina, natamicina, nicobifeno, nitrotal-isopropilo, noviflumurón, nuarimol, ofurace, orisastrobina, oxadixilo, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, oxifentiina, paclobutrazol, pefurazoato, penconazol, pencicurón, fosdifen, ftalida, picoxistrobina, piperalina, polioxinas, polioxirim, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propanosina de sodio, propiconazol, propineb, proquinazida, proticonazol, piraclostrobina, pirazofos, pirifenox, pirimetanilo, piroquilón, piroxifur, pirrolnitrina, quinconazol, quinoxifeno, quintoceno, simeconazol, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnaceno, tetciclicas, tetriconazol, tiabendazol, ticiofeno, tifluzamida, tiofanato-metilo, tiram, tioximida, tolclofos-metilo, tolilfluani da, triadimefón, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclamida, triciclamol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, uniconazol, validamicina A, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, (2S)-N-[2-[4-[(3-(4-clorofenil)-2-propinil)oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida, 1-(1-naftalenil)-1H-pirrol-2,5-diona, 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)piridina, 2-amino-4-metil-N-fenil-5-tiazolcarboxamida, 2-cloro-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarboxamida, 3,4,5-tricloro-2,6-piridindicarbonitrilo, actinovato, cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)cicloheptanol, 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo; carbonato de monopotasio, N-(6-metoxi-3-piridinil)ciclopropanocarboxamida, N-butil-8-(1,1-dimetiletil)-1-oxaespiro[4.5]decan-3-amina, tetratiocarbonato de sodio; así como sales y preparados de cobre como mezcla Bordeaux, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre, cufraneb, óxido de cobre, mancobre, oxina de cobre.

### *Bactericidas*

55 bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, casugamicina, octilinona, ácido furanocarbónico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomicina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

### *Insecticidas/acaricidas/nematicidas*

60

abamectina, ABG-9008, acefato, acequinocilo, acetamiprid, acetoprol, acrinatrina, AKD-1022, AKD-3059, AKD-3088, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aletrina, isómeros 1R de aletrina, alfa-cipermetrina (alfametrina), amidoflumet, aminocarb, amitraz, avermectina, AZ-60541, azadiractina, azametifos, azinfos-metilo, azinfos-etilo, azociclotina, *Bacillus popilliae*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus thuringiensis* cepa EG-2348, *Bacillus thuringiensis* cepa GC-91, *Bacillus thuringiensis* cepa NCTC-11821, baculovirus, *Beauveria bassiana*, *Beauveria tenella*, bendiocarb, benfuracarb, bensulfat, benzoximato, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, bifenazato, bifentrina, binapacrilo, bioaletrina, isómero S-ciclopentilo de bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina, biorresmetrina, bistriflurón, BPMC, brofenprox, bromopropilato, bromfenvifos (metilo), BTG-504, BTG-

505, bufencarb, buprofezina, butatiosfos, butocarboxim, butoxicarboxim, butilpiridabén, cadusafos, canfeclor, carbálio, carbofurano, carbofenotión, carbosulfán, cartap, CGA-50439, quinometionat, clordano, clordimeform, cloetocarb, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenvinfos, clorfluazurón, clormefos, clorobencilato, cloropicrina, clorproxifeno, clorpirifos-metilo, clorpirifos-etilo, clovaportrina, cromafenozida, cis-cipermetrina, cis-resmetrina, cis-permetrina, cloctrina, 5 clofentecina, clofentecina, clotianidina, clotiazobén, codlemona, cumafos, cianofenos, cianofos, ciclopreno, cicloprotrina, *Cydia pomonella*, ciflutrina, cihalotrina, cihexatina, cipermetrina, cifenotrina (isómero 1R-trans), ciromazina, DDT, deltametrina, demeton-S-metilo, demeton-S-metilsulfona, diafenturón, dialifos, diazinón, diclofentión, diclorvos, dicofol, dicrotofos, diciclanilo, diflubenzurón, dimetoato, dimetilvinfos, dinobutón, dinocap, dinotefurano, diofenolano, disulfotón, docusato de sodio, dofenapina, DOWCO-439, effusilanato, emamectina, emamectina-benzoato, 10 empentrina (isómero 1R), endosulfán, *Entomophthora spp.*, EPN, esfenvalerato, etiofencarb, etiprol, etión, etoprosos, etofenprox, etoxazol, etrimfos, famfur, fenamifos, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenflutrina, fenitrotión, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpropatrina, fenpirad, fenpiritrina, fenpiroximato, fensulfotión, fentión, fentrifanilo, fenvalerato, fipronilo, flonicamida, fluacripirim, fluazurón, flubencimina, flubrocitrinato, fluciclofurón, flucitrinato, flufenimer, flufenoxurón, flufenprox, flumetrina, flupirazofos, flutenzina (flufenzina), flualinato, fono- 15 fos, formetanato, formotión, fosmetilán, fostiazato, fubfenprox (fluproxifeno), furatiocarb, gamma-HCH, Gossyplure, Grandlure, granulovirus, Halfenprox, halofenozida, HCH, HCN-801, heptenofos, hexaflumurón, hexitiazox, hidrametilnona, hidropreno, IKA-2002, imidacloprid, imiprotrina, indoxacarb, yodofenfos, iprobenfos, isazofos, isofenfos, isoprocarb, isoxatión, ivermectina, japoniluro, cadetrina, virus de núcleo poliédrico, quinopreno, lambda- 20 cihalotrina, lindano, lufenurón, malatión, mecarbam, mesulfenfos, metaldehído, metam-sodio, metacrifos, metamidofos, *Metharhizium anisopliae*, *Metharhizium flavoviride*, metidatión, metiocarb, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoxifenozida, metolcarb, metoxidazona, mevinfos, milbemectina, milbemicina, MKI-245, MON-45700, monocrotofos, moxidectina, MTI-800, naled, NC-104, NC-170, NC-184, NC-194, NC-196, niclosamida, nicotina, nitenpiram, nitiazina, NNI-0001, NNI-0101, NNI-0250, NNI-9768, novalurón, noviflumurón, OK-5101, OK-5201, OK-9601, OK-9602, OK-9701, OK-9802, ometoato, oxamilo, oxidemetón-metilo, *Paecilomyces fumosoroseus*, paratión-metilo, 25 paratión-etilo, permetrina (cis, trans), Petroleum, PH-6045, fenotrina (isómero 1R-trans), fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, fosfocarb, foxim, butóxido de piperonilo, pirimicarb, pirimifos-metilo, pirimifos-etilo, praletrina, profenofos, promecarb, propafos, propargita, propetanfos, propoxur, protoato, protifentibuto, pimetrozina, piraclofos, piresmetrina, piretro, piridabén, piridalilo, piridafentión, piridatión, pirimidifén, piriproxifeno, quinalfos, resmetrina, RH-5849, ribavirina, RU-12457, RU-15525, S-421, S-1833, salitión, sebufos, SI-0009, silafluofeno, 30 espinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno, sulfuramida, sulfotep, sulprofos, SZI-121, tau-flualinato, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzurón, teflutrina, temefos, temivinfos, terbam, terbufos, tetraclorvinfos, tetradifón, tetrametrina, tetrametrina (isómero 1R), tetrasul, teta-cipermetrina, tiacloprid, tiameksam, tiapronilo, tiatrifos, tiociclam-hidrogenoxalato, tiocarb, tiofanox, tiometón, tiosultap de sodio, turingiensina, tolfenpirad, tralocitrina, tralométrina, translutrina, triaratoeno, triazamato, triazofos, triazurón, triclofenidina, triclorfón, triflumurón, trimetacarb, 35 vamidotión, vaniliprol, verbutina, *Verticillium lecanii*, WL-108477, WL-40027, YI-5201, YI-5301, YI-5302, XMC, xililcarb, ZA-3274, zeta-cipermetrina, zolaprofos, ZXI-8901, el compuesto fenilpropilcarbamato de 3-metilo (tsumacida Z), el compuesto 3-(5-cloro-3-piridinil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-8-azabiciclo[3.2.1]-octano-3-carbonitrilo (nº de reg. CAS 185982-80-3) y el correspondiente isómero 3-endo (nº de reg. CAS 185984-60-5) (véanse los documentos WO 96/37494, WO 98/25923);

40 así como preparados que contienen extractos de planta de efecto insecticida, nematodos, hongos o virus.

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

45 Además, los compuestos de fórmula (I) según la invención presentan también muy buenos efectos antimicóticos. Poseen un espectro de actividad antimicótica muy amplio, particularmente contra dermatofitos y blastomicetos, mosquitos y hongos bifásicos (por ejemplo, contra especies de *Candida* como *Candida albicans*, *Candida glabrata*), así como *Epidermophyton floccosum*, especies de *Aspergillus* como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, especies 50 de *Trichophyton* como *Trichophyton mentagrophytes*, especies de *Microsporon* como *Microsporon canis* y *audouinii*. La enumeración de estos hongos no representa en modo alguno una limitación del espectro micótico abarcable, sino que tiene sólo carácter ilustrativo.

55 Los principios activos pueden emplearse como tales, en forma de sus formulaciones o en formas de aplicación preparadas a partir de las mismas como soluciones, suspensiones, polvos para pulverización, pastas, polvos solubles, productos para espolvorear y gránulos. La aplicación se efectúa de modo habitual, por ejemplo, mediante vertido, pulverización, atomización, dispersión, espolvoreado, espumado, recubrimiento y demás. Además, es posible producir los principios activos según el procedimiento de volumen ultrabajo o inyectar el preparado de principio activo o el principio activo mismo en el suelo. Puede tratarse también la semilla de plantas.

60 En el uso de los principios activos según la invención como fungicidas, las cantidades de aplicación pueden variar dentro de un amplio intervalo según el modo de aplicación. En el tratamiento de partes de planta, las cantidades de aplicación de principio activo se encuentran en general entre 0,1 y 10.000 g/ha, preferiblemente entre 10 y 1.000 g/ha. En el tratamiento de semilla, las cantidades de aplicación de principio activo se encuentran en general entre 0,001 y 50 g por kg de semilla, preferiblemente entre 0,01 y 10 g por kg de semilla. En el tratamiento del suelo, las cantidades de aplicación de principio activo se encuentran en general entre 0,1 y 10.000 g/ha, preferiblemente entre 1 y 5.000 g/ha.

Como ya se ha mencionado anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferida, se tratan especies de plantas y variedades de plantas de origen silvestre u obtenidas mediante procedimientos de cultivo biológico convencional, como cruzamiento o fusión de protoplastos, así como sus partes. En una forma de realización preferida adicional, se tratan plantas transgénicas y variedades de plantas que 5 se han obtenido mediante procedimientos de ingeniería genética eventualmente en combinación con procedimientos convencionales (organismos modificados genéticamente) y sus partes. Los términos "partes" o "partes de plantas" o "partes de planta" se han ilustrado anteriormente.

De forma especialmente preferida, se tratan plantas según la invención de las variedades de plantas respectivamente 10 comerciales o que se encuentran en uso. Por variedades de planta se entiende plantas con nuevas propiedades ("rasgos") que se cultivan tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Estas pueden ser especies, razas, biotipos y genotipos.

Según la especie de planta o variedad de planta, su hábitat y condiciones de crecimiento (suelo, clima, periodo 15 vegetativo, alimentación), pueden aparecer también efectos superaditivos ("sinérgicos") mediante el tratamiento según la invención. Así, son posibles por ejemplo cantidades de aplicación reducidas y/o ampliaciones del espectro de acción y/o un reforzamiento del efecto de las sustancias y agentes utilizables según la invención, mejor crecimiento de plantas, tolerancia elevada frente a altas o bajas temperaturas, tolerancia elevada frente a la sequía o frente al contenido 20 de sales del agua o el suelo, rendimiento de floración elevado, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha, que superan los efectos que realmente se esperan.

Pertenecen a las plantas o variedades de plantas transgénicas (obtenidas por ingeniería genética) preferidas según 25 la invención para tratar, todas las plantas que mediante la modificación por ingeniería genética han obtenido material genético que confiere a estas plantas propiedades valiosas especialmente ventajosas ("rasgos"). Son ejemplos de dichas propiedades mejor crecimiento de planta, tolerancia elevada frente a temperaturas altas o bajas, tolerancia elevada frente a la sequía o frente al contenido de sales de agua o suelo, rendimiento de floración elevado, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de 30 los productos de cosecha, mayor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha. Son ejemplos adicionales y especialmente destacados de dichas propiedades una defensa elevada de las plantas frente a plagas animales y microbianas, como frente a insectos, ácaros, hongos, bacterias y/o virus fitopatógenos, así como una tolerancia elevada de las plantas frente a determinados principios activos herbicidas. Como ejemplos de plantas transgénicas, se mencionan las plantas de cultivo importantes como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patata, algodón, 35 tabaco, colza, así como plantas frutales (con los frutos manzanas, peras, frutos cítricos y uvas de vino), siendo especialmente destacadas maíz, soja, patata, algodón, tabaco y colza. Como propiedades ("rasgos"), se destacan especialmente la defensa elevada de las plantas frente a insectos, arácnidos, nematodos y caracoles mediante toxinas formadas en las plantas, particularmente aquellas que se generan en las plantas mediante el material genético de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, mediante los genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c, Cry2Ab, Cry3Bb 40 y CryIF, así como sus combinaciones) (en adelante, "plantas Bt"). Como propiedades ("rasgos"), se destacan también especialmente la defensa elevada de las plantas frente a hongos, bacterias y virus mediante resistencia sistémica adquirida (SAR), sistemina, fitoalexinas, desencadenantes, así como genes de resistencia y las correspondientes proteínas y toxinas expresadas. Como propiedades ("rasgos"), se destacan además especialmente la tolerancia elevada de 45 las plantas frente a determinados principios activos herbicidas, por ejemplo, imidazolinonas, sulfonilureas, glifosato o fosfinotricina (por ejemplo, gen "PAT"). Los genes que confieren las propiedades respectivamente deseadas ("rasgos") pueden aparecer también en combinaciones entre sí en las plantas transgénicas. Como ejemplos de "plantas Bt", se citan variedades de maíz, variedades de algodón, variedades de soja y variedades de patata, que se comercializan con las denominaciones comerciales YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo, maíz), StarLink® (por ejemplo, maíz), Bollgard® (algodón), Nucoton® (algodón) y NewLeaf® (patata). Como ejemplos 50 de plantas tolerantes a herbicidas, se citan variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que se comercializan con las denominaciones comerciales Roundup Ready® (tolerancia frente a glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia frente a fosfinotricina, por ejemplo, colza), IMI® (tolerancia frente a imidazolinonas) y STS® (tolerancia frente a sulfonilureas, por ejemplo, maíz). Como plantas resistentes a herbicidas (cultivadas convencionalmente con tolerancia a herbicidas), se mencionan también las variedades comercializadas 55 con la referencia Clearfield® (por ejemplo, maíz). Por supuesto, estas indicaciones son válidas también para las especies de plantas desarrolladas en el futuro o presentes en el mercado futuro con estas u otras propiedades genéticas desarrolladas en el futuro ("rasgos").

Las plantas indicadas pueden tratarse de forma especialmente ventajosa con los compuestos de fórmula general (I) 60 o las mezclas de principios activos según la invención. Los intervalos preferidos anteriormente dados en los principios activos o mezclas son también válidos para el tratamiento de estas plantas. Se destaca especialmente el tratamiento de plantas con los compuestos o mezclas indicados especialmente en el presente texto.

La preparación y el uso de los principios activos según la invención resultan de los siguientes ejemplos.

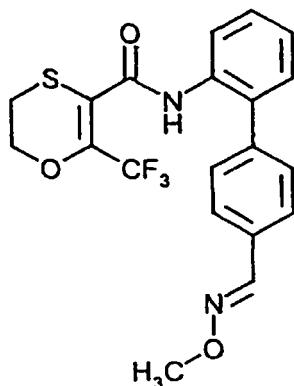
**Ejemplos de preparación****Ejemplo 1**

5

10

15

20

**Procedimiento a)**

25 Se agita durante 2 días a temperatura ambiente una mezcla de 6 ml de diclorometano, 100 mg (0,467 mmol) de ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico, 88 mg (0,389 mmol) de O-metiloxima de 2'-aminobifenil-4-carbaldehído, 100,6 mg (0,778 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 272 mg (0,584 mmol) de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio. A continuación, se mezcla la mezcla de reacción con 10 ml de agua, se separa la fase orgánica y se lava en primer lugar con 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio, después con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (gel de sílice en fase inversa ( $C_{18}$ ), fase móvil: agua/acetonitrilo 34:66).

30 Se obtienen: 35 mg (21% del teórico) de [4'-(metoxiiminometil)bifenil-2-yl]amida del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico con  $\log P$  (pH 2,3)= 3,51.

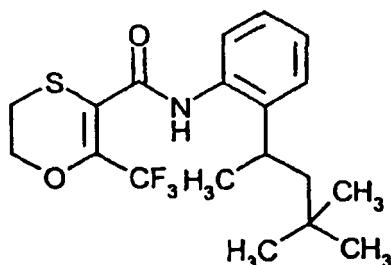
35

**Ejemplo 2**

40

45

50

**Procedimiento a)**

55 Se agitan en un recipiente cerrado durante 4 días a temperatura ambiente 300 mg (1,7 mmol) de cloruro del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico y 220 mg (1,1 mmol) de 2-(1,3,3-trimetilbutil)fenilamina en 5 ml de acetonitrilo. A continuación, se mezcla la mezcla de reacción con 10 ml de agua, se separa la fase orgánica y se lava en primer lugar con 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio, después con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (gel de sílice en fase inversa ( $C_{18}$ ), fase móvil: 2% de ácido acético/acetonitrilo 25:75).

60

Se obtienen 200 mg (37% del teórico) de [2-(1,3,3-trimetilbutil)fenil]amida del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico con  $\log P$  (pH 2,3)= 4,18.

65 Análogamente a los ejemplos 1 y 2, así como correspondientemente a los datos en la descripción general de los procedimientos de preparación (a) a (h) según la invención, se han obtenido también los compuestos de fórmula (I) citados en la tabla 1 siguiente:

Tabla 1

| Nº | Z | R<sup>4</sup> | | | | | | R<sup>5</sup> | | | | | | R<sup>6</sup> | | | | | | R<sup>7</sup> | | | | | | R<sup>8</sup> | | | | | | R<sup>9</sup> | | | | | | R<sup>10</sup> | | | | | | R<sup>11</sup> | | | | | | R<sup>12</sup> | | | | | | R<sup>13</sup> | | | | | | R<sup>14</sup> | | | | | | R<sup>15</sup> | | | | | | R<sup>16</sup> | | | | | | R<sup>17</sup> | | | | | | R<sup>18</sup> | | | | | | R<sup>19</sup> | | | | | | R<sup>20</sup> | | | | | | R<sup>21</sup> | | | | | | R<sup>22</sup> | | | | | | R<sup>23</sup> | | | | | | R<sup>24</sup> | | | | | | R<sup>25</sup> | | | | | | R<sup>26</sup> | | | | | | R<sup>27</sup> | | | | | | R<sup>28</sup> | | | | | | R<sup>29</sup> | | | | | | R<sup>30</sup> | | | | | | R<sup>31</sup> | | | | | | R<sup>32</sup> | | | | | | R<sup>33</sup> | | | | | | R<sup>34</sup> | | | | | | R<sup>35</sup> | | | | | | R<sup>36</sup> | | | | | | R<sup>37</sup> | | | | | | R<sup>38</sup> | | | | | | R<sup>39</sup> | | | | | | R<sup>40</sup> | | | | | | R<sup>41</sup> | | | | | | R<sup>42</sup> | | | | | | R<sup>43</sup> | | | | | | R<sup>44</sup> | | | | | | R<sup>45</sup> | | | | | | R<sup>46</sup> | | | | | | R<sup>47</sup> | | | | | | R<sup>48</sup> | | | | | | R<sup>49</sup> | | | | | | R<sup>50</sup> | | | | | | R<sup>51</sup> | | | | | | R<sup>52</sup> | | | | | | R<sup>53</sup> | | | | | | R<sup>54</sup> | | | | | | R<sup>55</sup> | | | | | | R<sup>56</sup> | | | | | | R<sup>57</sup> | | | | | | R<sup>58</sup> | | | | | | R<sup>59</sup> | | | | | | R<sup>60</sup> | | | | | | R<sup>61</sup> | | | | | | R<sup>62</sup> | | | | | | R<sup>63</sup> | | | | | | R<sup>64</sup> | | | | | | R<sup>65</sup> | | | | | | R<sup>66</sup> | | | | | | R<sup>67</sup> | | | | | | R<sup>68</sup> | | | | | | R<sup>69</sup> | | | | | | R<sup>70</sup> | | | | | | R<sup>71</sup> | | | | | | R<sup>72</sup> | | | | | | R<sup>73</sup> | | | | | | R<sup>74</sup> | | | | | | R<sup>75</sup> | | | | | | R<sup>76</sup> | | | | | | R<sup>77</sup> | | | | | | R<sup>78</sup> | | | | | | R<sup>79</sup> | | | | | | R<sup>80</sup> | | | | | | R<sup>81</sup> | | | | | | R<sup>82</sup> | | | | | | R<sup>83</sup> | | | | | | R<sup>84</sup> | | | | | | R<sup>85</sup> | | | | | | R<sup>86</sup> | | | | | | R<sup>87</sup> | | | | | | R<sup>88</sup> | | | | | | R<sup>89</sup> | | | | | | R<sup>90</sup> | | | | | | R<sup>91</sup> | | | | | | R<sup>92</sup> | | | | | | R<sup>93</sup> | | | | | | R<sup>94</sup> | | | | | | R<sup>95</sup> | | | | | | R<sup>96</sup> | | | | | | R<sup>97</sup> | | | | | | R<sup>98</sup> | | | | | | R<sup>99</sup> | | | | | | R<sup>100</sup> | | | | | | R<sup>101</sup> | | | | | | R<sup>102</sup> | | | | | | R<sup>103</sup> | | | | | | R<sup>104</sup> | | | | | | R<sup>105</sup> | | | | | | R<sup>106</sup> | | | | | | R<sup>107</sup> | | | | | | R<sup>108</sup> | | | | | | R<sup>109</sup> | | | | | | R<sup>110</sup> | | | | | | R<sup>111</sup> | | | | | | R<sup>112</sup> | | | | | | R<sup>113</sup> | | | | | | R<sup>114</sup> | | | | | | R<sup>115</sup> | | | | | | R<sup>116</sup> | | | | | | R<sup>117</sup> | | | | | | R<sup>118</sup> | | | | | | R<sup>119</sup> | | | | | | R<sup>120</sup> | | | | | | R<sup>121</sup> | | | | | | R<sup>122</sup> | | | | | | R<sup>123</sup> | | | | | | R<sup>124</sup> | | | | | | R<sup>125</sup> | | | | | | R<sup>126</sup> | | | | | | R<sup>127</sup> | | | | | | R<sup>128</sup> | | | | | | R<sup>129</sup> | | | | | | R<sup>130</sup> | | | | | | R<sup>131</sup> | | | | | | R<sup>132</sup> | | | | | | R<sup>133</sup> | | | | | | R<sup>134</sup> | | | | | | R<sup>135</sup> | | | | | | R<sup>136</sup> | | | | | | R<sup>137</sup> | | | | | | R<sup>138</sup> | | | | | | R<sup>139</sup> | | | | | | R<sup>140</sup> | | | | | | R<sup>141</sup> | | | | | | R<sup>142</sup> | | | | | | R<sup>143</sup> | | | | | | R<sup>144</sup> | | | | | | R<sup>145</sup> | | | | | | R<sup>146</sup> | | | | | | R<sup>147</sup> | | | | | | R<sup>148</sup> | | | | | | R<sup>149</sup> | | | | | | R<sup>150</sup> | | | | | | R<sup>151</sup> | | | | | | R<sup>152</sup> | | | | | | R<sup>153</sup> | | | | | | R<sup>154</sup> | | | | | | R<sup>155</sup> | | | | | | R<sup>156</sup> | | | | | | R<sup>157</sup> | | | | | | R<sup>158</sup> | | | | | | R<sup>159</sup> | | | | | | R<sup>160</sup> | | | | | | R<sup>161</sup> | | | | | | R<sup>162</sup> | | | | | | R<sup>163</sup> | | | | | | R<sup>164</sup> | | | | | | R<sup>165</sup> | | | | | | R<sup>166</sup> | | | | | | R<sup>167</sup> | | | | | | R<sup>168</sup> | | | | | | R<sup>169</sup> | | | | | | R<sup>170</sup> | | | | | | R<sup>171</sup> | | | | | | R<sup>172</sup> | | | | | | R<sup>173</sup> | | | | | | R<sup>174</sup> | | | | | | R<sup>175</sup> | | | | | | R<sup>176</sup> | | | | | | R<sup>177</sup> | | | | | | R<sup>178</sup> | | | | | | R<sup>179</sup> | | | | | | R<sup>180</sup> | | | | | | R<sup>181</sup> | | | | | | R<sup>182</sup> | | | | | | R<sup>183</sup> | | | | | | R<sup>184</sup> | | | | | | R<sup>185</sup> | | | | | | R<sup>186</sup> | | | | | | R<sup>187</sup> | | | | | | R<sup>188</sup> | | | | | | R<sup>189</sup> | | | | | | R<sup>190</sup> | | | | | | R<sup>191</sup> | | | | | | R<sup>192</sup> | | | | | | R<sup>193</sup> | | | | | | R<sup>194</sup> | | | | | | R<sup>195</sup> | | | | | | R<sup>196</sup> | | | | | | R<sup>197</sup> | | | | | | R<sup>198</sup> | | | | | | R<sup>199</sup> | | | | | | R<sup>200</sup> | | | | | | R<sup>201</sup> | | | | | | R<sup>202</sup> | | | | | | R<sup>203</sup> | | | | | | R<sup>204</sup> | | | | | | R<sup>205</sup> | | | | | | R<sup>206</sup> | | | | | | R<sup>207</sup> | | | | | | R<sup>208</sup> | | | | | | R<sup>209</sup> | | | | | | R<sup>210</sup> | | | | | | R<sup>211</sup> | | | | | | R<sup>212</sup> | | | | | | R<sup>213</sup> | | | | | | R<sup>214</sup> | | | | | | R<sup>215</sup> | | | | | | R<sup>216</sup> | | | | | | R<sup>217</sup> | | | | | | R<sup>218</sup> | | | | | | R<sup>219</sup> | | | | | | R<sup>220</sup> | | | | | | R<sup>221</sup> | | | | | | R<sup>222</sup> | | | | | | R<sup>223</sup> | | | | | | R<sup>224</sup> | | | | | | R<sup>225</sup> | | | | | | R<sup>226</sup> | | | | | | R<sup>227</sup> | | | | | | R<sup>228</sup> | | | | | | R<sup>229</sup> | | | | | | R<sup>230</sup> | | | | | | R<sup>231</sup> | | | | | | R<sup>232</sup> | | | | | | R<sup>233</sup> | | | | | | R<sup>234</sup> | | | | | | R<sup>235</sup> | | | | | | R<sup>236</sup> | | | | | | R<sup>237</sup> | | | | | | R<sup>238</sup> | | | | | | R<sup>239</sup> | | | | | | R<sup>240</sup> | | | | | | R<sup>241</sup> | | | | | | R<sup>242</sup> | | | | | | R<sup>243</sup> | | | | | | R<sup>244</sup> | | | | | | R<sup>245</sup> | | | | | | R<sup>246</sup> | | | | | | R<sup>247</sup> | | | | | | R<sup>248</sup> | | | | | | R<sup>249</sup> | | | | | | R<sup>250</sup> | | | | | | R<sup>251</sup> | | | | | | R<sup>252</sup> | | | | | | R<sup>253</sup> | | | | | | R<sup>254</sup> | | | | | | R<sup>255</sup> | | | | | | R<sup>256</sup> | | | | | | R<sup>257</sup> | | | | | | R<sup>258</sup> | | | | | | R<sup>259</sup> | | | | | | R<sup>260</sup> | | | | | | R<sup>261</sup> | | | | | | R<sup>262</sup> | | | | | | R<sup>263</sup> | | | | | | R<sup>264</sup> | | | | | | R<sup>265</sup> | | | | | | R<sup>266</sup> | | | | | | R<sup>267</sup> | | | | | | R<sup>268</sup> | | | | | | R<sup>269</sup> | | | | | | R<sup>270</sup> | | | | | | R<sup>271</sup> | | | | | | R<sup>272</sup> | | | | | | R<sup>273</sup> | | | | | | R<sup>274</sup> | | | | | | R<sup>275</sup> | | | | | | R<sup>276</sup> | | | | | | R<sup>277</sup> | | | | | | R<sup>278</sup> | | | | | | R<sup>279</sup> | | | | | | R<sup>280</sup> | | | | | | R<sup>281</sup> | | | | | | R<sup>282</sup> | | | | | | R<sup>283</sup> | | | | | | R<sup>284</sup> | | | | | | R<sup>285</sup> | | | | | | R<sup>286</sup> | | | | | | R<sup>287</sup> | | | | | | R<sup>288</sup> | | | | | | R<sup>289</sup> | | | | | | R<sup>290</sup> | | | | | | R<sup>291</sup> | | | | | | R<sup>292</sup> | | | | | | R<sup>293</sup> | | | | | | R<sup>294</sup> | | | | | | R<sup>295</sup> | | | | | | R<sup>296</sup> | | | | | | R<sup>297</sup> | | | | | | R<sup>298</sup> | | | | | | R<sup>299</sup> | | | | | | R<sup>300</sup> | | | | | | R<sup>301</sup> | | | | | | R<sup>302</sup> | | | | | | R<sup>303</sup> | | | | | | R<sup>304</sup> | | | | | | R<sup>305</sup> | | | | | | R<sup>306</sup> | | | | | | R<sup>307</sup> | | | | | | R<sup>308</sup> | | | | | | R<sup>309</sup> | | | | | | R<sup>310</sup> | | | | | | R<sup>311</sup> | | | | | | R<sup>312</sup> | | | | | | R<sup>313</sup> | | | | | | R<sup>314</sup> | | | | | | R<sup>315</sup> | | | | | | R<sup>316</sup> | | | | | | R<sup>317</sup> | | | | | | R<sup>318</sup> | | | | | | R<sup>319</sup> | | | | | | R<sup>320</sup> | | | | | | R<sup>321</sup> | | | | | | R<sup>322</sup> | | | | | | R<sup>323</sup> | | | | | | R<sup>324</sup> | | | | | | R<sup>325</sup> | | | | | | R<sup>326</sup> | | | | | | R<sup>327</sup> | | | | | | R<sup>328</sup> | | | | | | R<sup>329</sup> | | | | | | R<sup>330</sup> | | | | | | R<sup>331</sup> | | | | | | R<sup>332</sup> | | | | | | R<sup>333</sup> | | | | | | R<sup>334</sup> | | | | | | R<sup>335</sup> | | | | | | R<sup>336</sup> | | | | | | R<sup>337</sup> | | | | | | R<sup>338</sup> | | | | | | R<sup>339</sup> | | | | | | R<sup>340</sup> | | | | | | R<sup>341</sup> | | | | | | R<sup>342</sup> | | | | | | R<sup>343</sup> | | | | | | R<sup>344</sup> | | | | | | R<sup>345</sup> | | | | | | R<sup>346</sup> | | | | | | R<sup>347</sup> | | | | | | R<sup>348</sup> | | | | | | R<sup>349</sup> | | | | | | R<sup>350</sup> | | | | | | R<sup>351</sup> | | | | | | R<sup>352</sup> | | | | | | R<sup>353</sup> | | | | | | R<sup>354</sup> | | | | | | R<sup>355</sup> | | | | | | R<sup>356</sup> | | | | | | R<sup>357</sup> | | | | | | R<sup>358</sup> | | | | | | R<sup>359</sup> | | | | | | R<sup>360</sup> | | | | | | R<sup>361</sup> | | | | | | R<sup>362</sup> | | | | | | R<sup>363</sup> | | | | | | R<sup>364</sup> | | | | | | R<sup>365</sup> | | | | | | R<sup>366</sup> | | | | | | R<sup>367</sup> | | | | | | R<sup>368</sup> | | | | | | R<sup>369</sup> | | | | | | R<sup>370</sup> | | | | | | R<sup>371</sup> | | | | | | R<sup>372</sup> | | | | | | R<sup>373</sup> | | | | | | R<sup>374</sup> | | | | | | R<sup>375</sup> | | | | | | R<sup>376</sup> | | | | | | R<sup>377</sup> | | | | | | R<sup>378</sup> | | | | | | R<sup>379</sup> | | | | | | R<sup>380</sup> | | | | | | R<sup>381</sup> | | | | | | R<sup>382</sup> | | | | | | R<sup>383</sup> | | | | | | R<sup>384</sup> | | | | | | R<sup>385</sup> | | | | | | R<sup>386</sup> | | | | | | R<sup>387</sup> | | | | | | R<sup>388</sup> | | | | | | R<sup>389</sup> | | | | | | R<sup>390</sup> | | | | | | R<sup>391</sup> | | | | | | R<sup>392</sup> | | | | | | R<sup>393</sup> | | | | | | R<sup>394</sup> | | | | | | R<sup>395</sup> | | | | | | R<sup>396</sup> | | | | | | R<sup>397</sup> | | | | | | R<sup>398</sup> | | | | | | R<sup>399</sup> | | | | | | R<sup>400</sup> | | | | | | R<sup>401</sup> | | | | | | R<sup>402</sup> | | | | | | R<sup>403</sup> | | | | | | R<sup>404</sup> | | | | | | R<sup>405</sup> | | | | | | R<sup>406</sup> | | | | | | R<sup>407</sup> | | | | | | R<sup>408</sup> | | | | | | R<sup>409</sup> | | | | | | R<sup>410</sup> | | | | | | R<sup>411</sup> | | | | | | R<sup>412</sup> | | | | | | R<sup>413</sup> | | | | | | R<sup>414</sup> | | | | | | R<sup>415</sup> | | | | | | R<sup>416</sup> | | | | | | R<sup>417</sup> | | | | | | R<sup>418</sup> | | | | | | R<sup>419</sup> | | | | | | R<sup>420</sup> | | | | | | R<sup>421</sup> | | | | | | R<sup>422</sup> | | | | | | R<sup>423</sup> | | | | | | R<sup>424</sup> | | | | | | R<sup>425</sup> | | | | | | R<sup>426</sup> | | | | | | R<sup>427</sup> | | | | | | R<sup>428</sup> | | | | | | R<sup>429</sup> | | | | | | R<sup>430</sup> | | | | | | R<sup>431</sup> | | | | | | R<sup>432</sup> | | | | | | R<sup>433</sup> | | | | | | R<sup>434</sup> | | | | | | R<sup>435</sup> | | | | | | R<sup>436</sup> | | | | | | R<sup>437</sup> | | | | | | R<sup>438</sup> | | | | | | R<sup>439</sup> | | | | | | R<sup>440</sup> | | | | | | R<sup>441</sup> | | | | | | R<sup>442</sup> | | | | | | R<sup>443</sup> | | | | | | R<sup>444</sup> | | | | | | R<sup>445</sup> | | | | | | R<sup>446</sup> | | | | | | R<sup>447</sup> | | | | | | R<sup>448</sup> | | | | | | R<sup>449</sup> | | | | | | R<sup>450</sup> | | | | | | R<sup>451</sup> | | | | | | R<sup>452</sup> | | | | | | R<sup>453</sup> | | | | | | R<sup>454</sup> | | | | | | R<sup>455</sup> | | | | | | R<sup>456</sup> | | | | | | R<sup>457</sup> | | | | | | R<sup>458</sup> | | | | | | R<sup>459</sup> | | | | | | R<sup>460</sup> | | | | | | R<sup>461</sup> | | | | | | R<sup>462</sup> | | | | | | R<sup>463</sup> | | | | | | R<sup>464</sup> | | | | | | R<sup>465</sup> | | | | | | R<sup>466</sup> | | | | | | R<sup>467</sup> | | | | | | R<sup>468</sup> | | | | | | R<sup>469</sup> | | | | | | R<sup>470</sup> | | | | | | R<sup>471</sup> | | | | | | R<sup>472</sup> | | | | | | R<sup>473</sup> | | | | | | R<sup>474</sup> | | | | | | R<sup>475</sup> | | | | | | R<sup>476</sup> | | | | | | R<sup>477</sup> | | | | | | R<sup>478</sup> | | | | | | R<sup>479</sup> | | | | | | R<sup>480</sup> | | | | | | R<sup>481</sup> | | | | | | R<sup>482</sup> | | | | | | R<sup>483</sup> | | | | | | R<sup>484</sup> | | | | | | R<sup>485</sup> | | | | | | R<sup>486</sup> | | | | | | R<sup>487</sup> | | | | | | R<sup>488</sup> | | | | | | R<sup>489</sup> | | | | | | R<sup>490</sup> | | | | | | R<sup>491</sup> | | | | | | R<sup>492</sup> | | | | | | R<sup>493</sup> | | | | | | R<sup>494</sup> | | | | | | R<sup>495</sup> | | | | | | R<sup>496</sup> | | | | | | R<sup>497</sup> | | | | | | R<sup>498</sup> | | | | | | R<sup>499</sup> | | | | | | R<sup>500</sup> | | | | | | R<sup>501</sup> | | | | | | R<sup>502</sup> | | | | | | R<sup>503</sup> | | | | | | R<sup>504</sup> | | | | | | R<sup>505</sup> | | | | | | R<sup>506</sup> | | | | | | R<sup>507</sup> | | | | | | R<sup>508</sup> | | | | | | R<sup>509</sup> | | | | | | R<sup>510</sup> | | | | | | R<sup>511</sup> | | | | | | R<sup>512</sup> | | | | | | R<sup>513</sup> | | | | | | R<sup>514</sup> | | | | | | R<sup>515</sup> | | | | | | R<sup>516</sup> | | | | | | R<sup>517</sup> | | | | | | R<sup>518</sup> | | | | | | R<sup>519</sup> | | | | | | R<sup>520</sup> | | | | | | R<sup>521</sup> | | | | | | R<sup>522</sup> | | | | | | R<sup>523</sup> | | | | | | R<sup>524</sup> | | | | | | R<sup>525</sup> | | | | | | R<sup>526</sup> | | | | | | R<sup>527</sup> | | | | | | R<sup>528</sup> | | | | | | R<sup>529</sup> | | | | | | R<sup>530</sup> | | | | | | R<sup>531</sup> | | | | | | R<sup>532</sup> | | | | | | R<sup>533</sup> | | | | | | R<sup>534</sup> | | | | | | R<sup>535</sup> | | | | | | R<sup>536</sup> | | | | | | R<sup>537</sup> | | | | | | R<sup>538</sup> | | | | | | R<sup>539</sup> | | | | | | R<sup>540</sup> | | | | | | R<sup>541</sup> | | | | | | R<sup>542</sup> | | | | | | R<sup>543</sup> | | | | | | R<sup>544</sup> | | | | | | R<sup>545</sup> | | | | | | R<sup>546</sup> | | | | | | R<sup>547</sup> | | | | | | R<sup>548</sup> | | | | | | R<sup>549</sup> | | | | | | R<sup>550</sup> | | | | | | R<sup>551</sup> | | | | | | R<sup>552</sup> | | | | | | R<sup>553</sup> | | | | | | R<sup>554</sup> | | | | | | R<sup>555</sup> | | | | | | R<sup>556</sup> | | | | | | R<sup>557</sup> | | | | | | R<sup>558</sup> | | | | | | R<sup>559</sup> | | | | | | R<sup>560</sup> | | | | | | R<sup>561</sup> | | | | | | R<sup>562</sup> | | | | | | R<sup>563</sup> | | | | | | R<sup>564</sup> | | | | | | R<sup>565</sup> | | | | | | R<sup>566</sup> | | | | | | R<sup>567</sup> | | | | | | R<sup>568</sup> | | | | | | R<sup>569</sup> | | | | | | R<sup>570</sup> | | | | | | R<sup>571</sup> | | | | | | R<sup>572</sup> | | | | | | R<sup>573</sup> | | | | | | R<sup>574</sup> | | | | | | R<sup>575</sup> | | | | | | R<sup>576</sup> | | | | | | R<sup>577</sup> | | | | | | R<sup>578</sup> | | | | | | R<sup>579</sup> | | | | | | R<sup>580</sup> | | | | | | R<sup>581</sup> | | | | | | R<sup>582</sup> | | | | | | R<sup>583</sup> | | | | | | R<sup>584</sup> | | | | | | R<sup>585</sup> | | | | | | R<sup>586</sup> | | | | | | R<sup>587</sup> | | | | | | R<sup>588</sup> | | | | | | R<sup>589</sup> | | | | | | R<sup>590</sup> | | | | | | R<sup>591</sup> | | | | | | R<sup>592</sup> | | | | | | R<sup>593</sup> | | | | | | R<sup>594</sup> | | | | | | R<sup>595</sup> | | | | | | R<sup>596</sup> | | | | | | R<sup>597</sup> | | | | | | R<sup>598</sup> | | | | | | R<sup>599</sup> | | | | | | R<sup>600</sup> | | | | | | R<sup>601</sup> | | | | | | R<sup>602</sup> | | | | | | R<sup>603</sup> | | | | | | R<sup>604</sup> | | | | | | R<sup>605</sup> | | | | | | R<sup>606</sup> | | | | | | R<sup>607</sup> | | | | | | R<sup>608</sup> | | | | | | R<sup>609</sup> | | | | | | R<sup>610</sup> | | | | | | R<sup>611</sup> | | | | | | R<sup>612</sup> | | | | | | R<sup>613</sup> | | | | | | R<sup>614</sup> | | | | | | R<sup>615</sup> | | | | | | R<sup>616</sup> | | | | | | R<sup>617</sup> | | | | | | R<sup>618</sup> | | | | | | R<sup>619</sup> | | | | | | R<sup>620</sup> | | | | | | R<sup>621</sup> | | | | | | R<sup>622</sup> | | | | | | R<sup>623</sup> | | | | | | R<sup>624</sup> | | | | | | R<sup>625</sup> | | | | | | R<sup>626</sup> | | | | | | R<sup>627</sup> | | | | | | R<sup>628</sup> | | | | | | R<sup>629</sup> | | | | | | R<sup>630</sup> | | | | | | R<sup>631</sup> | | | | | | R<sup>632</sup> | | | | | | R<sup>633</sup> | | | | | | R<sup>634</sup> | | | | | | R<sup>635</sup> | | | | | | R<sup>636</sup> | | | | | | R<sup>637</sup> | | | | | | R<sup>638</sup> | | | | | | R<sup>639</sup> | | | | | | R<sup>640</sup> | | | | | | R<sup>641</sup> | | | | | | R<sup>642</sup> | | | | | | R<sup>643</sup> | | | | | | R<sup>644</sup> | | | | | | R<sup>645</sup> | | | | | | R<sup>646</sup> | | | | | | R<sup>647</sup> | | | | | | R<sup>648</sup> | | | | | | R<sup>649</sup> | | | | | | R<sup>650</sup> | | | | | | R<sup>651</sup> | | | | | | R<sup>652</sup> | | | | | | R<sup>653</sup> | | | | | | R<sup>654</sup> | | | | | | R<sup>655</sup> | | | | | | R<sup>656</sup> | | | | | | R<sup>657</sup> | | | | | | R<sup>658</sup> | | | | | | R<sup>659</sup> | | | | | |
<th colspan="
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

ES 2 295 821 T3

Nº	Z	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	n	G <sup>2</sup>	G <sup>3</sup>	G <sup>1</sup>	Log P, Pf
17	3,4-Diclorofenilo	H	F	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,95
18	1,3-Dimetilbutilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,92
19	3,4-Diclorofenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,91
20	4-Trifluorometilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,73
21	4-Isopropoxiiminometilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,22
22	4-Propoxiiminometillo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,25
23	4-Cloro-3-fluorofenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,62
24	3-Cloro-4-fluorofenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,60
25	3-Fluoro-4-propoxiiminometilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,42
26	4-Cloro-2-metilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,00
27	4-Bromofenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,70
28	Ciclohexilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,69
29	3-Fluoro-4-trifluorometilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,75 114-116°C
30	4-Cloro-3-trifluorometilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,03
31	(2-Ciclohexil)-1-metiletilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,71
32	3,5-Difluorofenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,35 167°C
33	4-Yodofenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,85
34	1-Metil-3-butenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,33
35	4-Fluoro-3-metilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,65
36	3-Fluoro-4-metilfenilo	H	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,62

Nº	Z	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	n	G <sup>2</sup>	G <sup>3</sup>	G <sup>1</sup>	Log P, Pf
37	(2-Ciclopentil)-1-metiletilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,38
38	3-Cloro-4-metilfenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,89
39	1-Metilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,63
40	4-(1-(3-Propinoloxiimino)etil)fenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,76
											125-127°C
41	4-(1-Amino-1-metoxiiminoetil)fenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	1,96
42	1-Metilnonilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	5,48
43	4-Bromo-2-fluorofenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,57
44	3-Cloro-5-fluorofenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,60
45	3-Cloro-4-(1-metoxiiminoetil)fenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,45
46	3-Fluoro-4-(1-metoxiiminoetil)fenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,69
47	Biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,32
48	1-Metilhexilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,34
49	1-Ciclohexiletilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,31
50	1,3-Dimetilbutilo	H	F	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,94
51	1-Etilpropilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,62
52	1-Metilbutilo	H	F	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,67
53	3-Cloro-4-trifluorometilfenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,98
											100-102°C
54	1,3-Dimetilpentilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,25
55	2-(2,2-Diclorociclopropil)-1-metiletilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,92
56	4-(1-Metoxiiminopropil)fenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,08

ES 2 295 821 T3

Nº	Z	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	n	G <sup>2</sup>	G <sup>3</sup>	G <sup>1</sup>	Log P, Pf
57	4-Bromo-3-fluorofenilo	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		3,69
58	1,3,3-Trimetilpentilo	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		4,48
59	Biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		5,36
60	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		4,18
61	4-Trifluorometilfenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,08
62	4-Metoxiiminometilfenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		3,81
63	1,3-Dimetilbutilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,27
64	4-Isopropoxiiminometilfenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,56
65	3,4-Diclorofenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,27
66	1,3,3-Trimetilbutilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,51
67	3,4-Diclorofenilo	H	F	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,32
68	3-Fluoro-4-propoxiiminometilfenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,77
69	3-Fluoro-4-metilfenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		3,99
70	4-Fluoro-3-metilfenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		3,99
71	3-Fluoro-4-trifluorometilfenilo	H	H	H	H	0	CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>		4,08
72	2-Cloro-4-metoxiiminofenilo	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		3,81
73	3,5-Difluorofenilo	H	F	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		3,49
74	3,5-Difluorofenilo	H	H	F	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		3,20
75	3,5-Difluorofenilo	H	H	F	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		3,70
76	n-Hexilo	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		4,25
77	1-Etilbutilo	H	H	H	H	0	H	H	CF <sub>3</sub>		4,07

Nº	Z	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	n	G <sup>2</sup>	G <sup>3</sup>	G <sup>1</sup>	Log P, Pf
78	4-Cianofenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	2,87
79	2,4-Diclorofenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,82
80	3,4-Diclorofenilo	H	H	H	H		0	H	H	Ciclopropilo	3,53
81	1,3,3-Trimetilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CHF <sub>2</sub>	4,29
82	1,3-Dimetilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CHF <sub>2</sub>	4,03
83	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	H	H		0	H	H	CHF <sub>2</sub>	4,00
84	3,4-Diclorofenilo	H	H	H	H		0	H	H	CHF <sub>2</sub>	3,92
85	3-Fluoro-4-propoxiiminometilfenilo	H	H	H	H		0	H	H	CHF <sub>2</sub>	4,52
86	4-Metoxiiminometilfenilo	H	H	H	H		0	H	H	CHF <sub>2</sub>	
87	3-Metil-1-propilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,65
88	3-Metil-1-etilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,30
89	1,3-Dimetil-1-butenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,32
90	1,3-Dimetilbutilo	H	H	H	H		2	H	H	CF <sub>3</sub>	3,53
91	4-Bromofenilo	H	H	H	H		2	H	H	CF <sub>3</sub>	3,35
92	4-Cloro-2-metilfenilo	H	H	H	H		2	H	H	CF <sub>3</sub>	3,66
93	3,4-Diclorofenilo	H	H	H	H		2	H	H	CF <sub>3</sub>	3,57
94	1,2-Dimetilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,88
95	4-Cloro-3-fluorofenilo	H	H	H	H		2	H	H	CF <sub>3</sub>	3,28
96	(2-Ciclopropil)-1-metiletilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,72
97	3,3-Dimetil-1-butinilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,42
98	4-Bromo-3-metilfenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,06

# ES 2 295 821 T3

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65

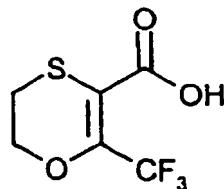
Nº	Z	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	n	G <sup>2</sup>	G <sup>3</sup>	G <sup>1</sup>	Log P, Pf
99	1,3-Dimetilbutilo	H	H	H	H	-COCH <sub>3</sub>	0	H	H	CF <sub>3</sub>	4,56
100	4-(2,2,2-Trifluoro-N-metoxi-etanimidoil)fenilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	2,53
101	2,2-Dicloro-1-metilciclopropilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,66
102	3-Metilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,72
103	3,3-Dimetilbutilo	H	H	H	H		0	H	H	CF <sub>3</sub>	3,98

*Preparación de precursores de fórmula (II)*

## Ejemplo (II-1)

5

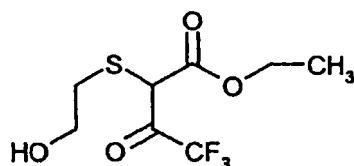
10



15

## Primera etapa (II-1a)

20



25

Se añaden gota a gota aproximadamente a 5°C 10,17 g (0,09 mol) de trietilamina a una solución de 20,0 g (0,092 mol)

de 2-cloro-3-ceto-4,4,4-trifluorobutirato de etilo en 100 ml de tolueno. Después, se añade gota a gota durante 1

hora una solución de 7,0 g (0,09 mol) de 2-mercaptopetanol en 5 ml de tolueno y se agita posteriormente durante 2 horas

a aproximadamente 5°C. Se separa la suspensión por filtración y se lava posteriormente con un poco de tolueno. Se

lava el filtrado en primer lugar con 50 ml de ácido clorhídrico 1 N, después dos veces con 50 ml de solución saturada

de hidrogenocarbonato de sodio y finalmente con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora.

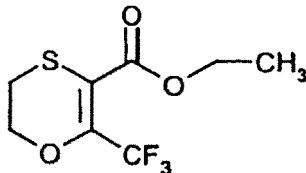
30

Se obtienen 18,8 g (62% del teórico) de éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietilsulfanil)-3-oxobutírico (véase *Heterocycles*, 1998, 48, 2253-2262).

35

## Segunda etapa (II-1b)

40



45

Se añaden en primer lugar 6,25 g (0,079 mol) de piridina a una solución de 18,7 g (0,071 mol) de éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietilsulfanil)-3-oxobutírico (II-1a) en 60 ml de tolueno, y se añaden después gota a

gota durante 30 minutos a 20°C 4 g (0,079 mol) de cloruro de tionilo. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura

de la mezcla de reacción debe bajarse con agua con hielo. Después de terminada la reacción intensa, se agita todavía

durante 5 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y se lava el residuo con 10 ml de tolueno. Se añaden gota a

gota al filtrado aproximadamente a 10°C durante 1 hora 10,9 g (0,108 mol) de trietilamina y se agita durante 16 horas

a temperatura ambiente. Se lava la mezcla de reacción en primer lugar dos veces con 50 ml de ácido clorhídrico 1 N,

después dos veces con 50 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y finalmente con 50 ml de agua,

se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo con éter de petróleo/acetato de

etilo (10:1 a 1:1) en gel de sílice.

50

Se obtienen 12,6 g (59,4% del teórico) de éster etílico del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carbo-

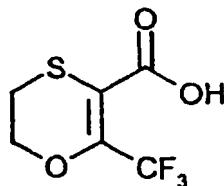
xílico (véase *Heterocycles*, 1998, 48, 2253-2262).

55

## Tercera etapa

60

65



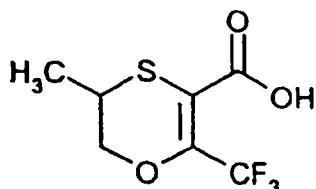
# ES 2 295 821 T3

Se calientan a reflujo durante 1 hora 12,6 g (0,05 mol) de éster etílico del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico (II-1b) y 3,14 g (0,08 mmol) de hidróxido de sodio en 50 ml de agua. Se enfriá la mezcla de reacción y se extrae dos veces con diclorometano. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 6 N a pH 2, después se extrae 5 veces con dietiléter. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se obtienen 9,2 g (82% del teórico) de ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico.

Análogamente al ejemplo (II-1), se obtuvieron también los compuestos de fórmula (II) citados a continuación.

## Ejemplo (II-2)

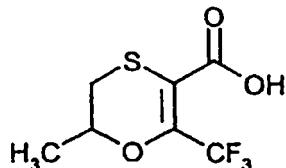
10



20 HPLC: log P= 1,69.

## Ejemplo (II-3)

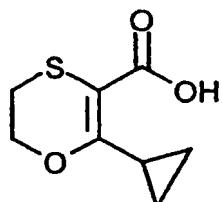
25



HPLC: log P= 1,72.

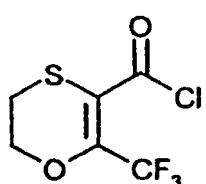
## Ejemplo (II-4)

40



## Ejemplo (II-5)

50



Se agitan durante 4 horas a 80°C 4,5 g (21 mmol) de ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico (II-1) y 21 g de cloruro de tionilo en 10 ml de tolueno. Se establece el final de la reacción tomando muestras regularmente de la solución de reacción y mezclándolas con metanol, con las que después se produce un cromatograma en capa fina.

Después de terminada la reacción, se separan por destilación los componentes volátiles. Se agita el residuo tres veces respectivamente con 20 ml de diclorometano y se vuelve a evaporar.

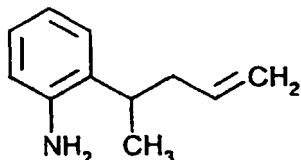
65 Se obtienen 4,5 g (80% del teórico) de cloruro del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico. Se caracterizó el producto calentando una muestra de él durante 2 horas con metanol y determinando el éster metílico del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-1,4-oxatiin-5-carboxílico mediante GC/EM.

*Preparación de precursores de fórmula (III)*

## Ejemplo (III-1)

5

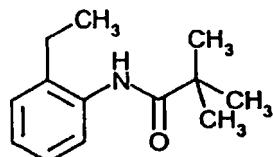
10



15

## Primera etapa (III-1a)

20



25

Se añaden gota a gota a 0°C 15 g (124 mmol) de cloruro del ácido piválico a una solución de 15 g (124 mmol) de 2-etilanilina, 25 g (248 mmol) de trietilamina en 150 ml de diclorometano, y se agita durante 2 horas a 0°C y a continuación sin refrigeración adicional durante 16 horas. Se diluye la mezcla con diclorometano, se lava en primer lugar con agua y después con solución de cloruro de amonio, se separan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran.

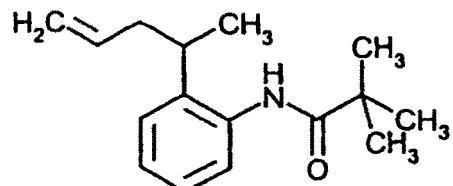
30

Se obtienen 25 g (98% del teórico) de *N*-(2-etilfenil)-2,2-dimetilpropionamida.

35

## Segunda etapa (III-1b)

40



45

50

Se añaden en atmósfera de argón a -25°C en primer lugar 3,7 g (0,03 mol) de diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) a una solución de 5,6 g (0,0275 mol) de *N*-(2-etilfenil)-2,2-dimetilpropionamida (IIIa) en 150 ml de n-pentano/metil-terc-butiléter (1:1), después 44,5 ml (0,058 mol) de solución de *sec*-butil-litio (1,3 M en hexano), y se agita durante otras 2 horas a la misma temperatura. Se enfriá entonces la mezcla a -78°C, se añaden gota a gota 3,33 g (0,0275 mol) de bromuro de alilo y se agita durante 60 minutos a -60°C a -78°C. Se eliminan los restos de *sec*-butil-litio mediante la adición de 30 ml de metanol. Se calienta la mezcla a temperatura ambiente, se agita con 50 ml de ácido fosfórico al 5%. Se separa la fase orgánica, se filtra por gel de sílice y se purifica mediante HPLC preparativa (gel de sílice en fase inversa (C<sub>18</sub>), fase móvil: agua/acetonitrilo 38:62).

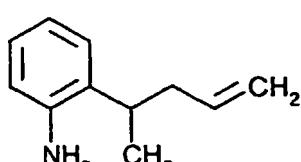
55

Se obtienen 1,8 g (26% del teórico) de 2,2-dimetil-*N*-[2-(1-metilbut-3-enil)fenil]propionamida.

60

## Tercera etapa (III-1)

65



# ES 2 295 821 T3

Se agitan 1,5 g (6,1 mmol) de 2,2-dimetil-N-[2-(1-metilbut-3-enil)fenil]propionamida (III-1b) y 1,2 g (12,2 mmol) de ácido clorhídrico concentrado en 24,5 ml de dioxano durante 12 horas a 80°C. Se mezcla la mezcla de reacción con 10 ml de agua, alcaliniza con lejía de sosa diluida y se extrae 5 veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se evaporan, se filtran por gel de sílice (acetato de etilo/metanol 5:1) y se 5 purifican mediante HPLC preparativa (gel de sílice en fase inversa ( $C_{18}$ ), fase móvil: 2% de acetato de etilo/acetonitrilo 70:30).

Se obtienen 0,3 g (30% del teórico) de 2-(1-metilbut-3-enil)fenilamina.

10 Se obtienen análogamente al ejemplo (III-1) también los compuestos de fórmula (III) citados a continuación:

Ejemplo (III-2)

15

20



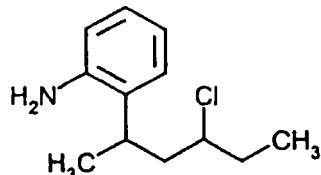
25 HPLC: log P= 1,19.

25

Ejemplo (III-3)

30

35



40 HPLC: log P= 2,3.

40

Se obtiene 2-(3-cloro-1-metilpentil)fenilamina (III-3) preparando en primer lugar *N*-[2-(2-ciclopropilisopropil)fenil]-2,2-dimetilpropanamida análogamente a los ejemplos (III-1a) y (III-1b). En la tercera etapa, se hace reaccionar con ácido clorhídrico, obteniéndose además de 2-(2-ciclopropilisopropil)fenilamina también el compuesto (III-3).

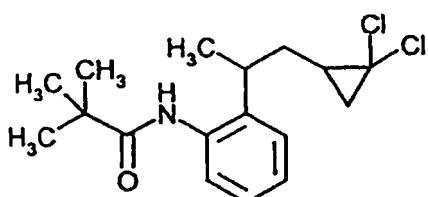
45

Ejemplo (III-4)

Primera etapa (III-4a)

50

55



60

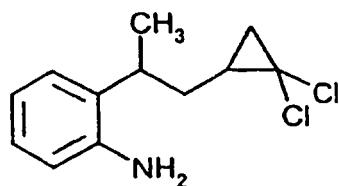
Se añaden consecutivamente a temperatura ambiente 100 mg de cloruro de benciltetriamonio y 1 ml de lejía de sosa al 50% a una solución de 2,2-dimetil-N-[2-(1-metilbut-3-enil)fenil]propionamida (III-1b) (900 mg, 3,7 mmol) en 5 ml de cloroformo/agua (1:1), y se agita durante 5 días. Se diluye además la mezcla de reacción con 20 ml de cloroformo, se lava con 50 ml de solución de cloruro de sodio, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.

65 Se obtienen 800 mg (37% del teórico) de *N*-{2-[2-(2,2-diclorociclopropil)-1-metiletil]fenil}-2,2-dimetilpropionamida con log P (pH 2,3)= 3,77.

## Segunda etapa (III-4b)

5

10



Se disuelven 800 mg (1,34 mmol) de *N*-{2-[2-(2,2-diclorociclopropil)-1-metiletil]fenil}-2,2-dimetilpropionamida (III-4a) en 25 ml de dioxano, se mezclan con 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 72 horas a temperatura ambiente y durante 24 horas a 80°C. Se diluye la mezcla con agua con hielo, se alcaliniza con lejía de sosa concentrada y se extrae con 50 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se filtra el residuo sobre gel de sílice con metanol y se purifica mediante HPLC preparativa (gel de sílice en fase inversa (C<sub>18</sub>), fase móvil: 2% de ácido fosfórico/acetonitrilo 52:48).

20 Se obtienen 0,8 g (60% del teórico) de 2-[2-(2,2-diclorociclopropil)-1-metiletil]fenilamina con log P (pH 2,3)= 2,52.

25 Se realizó la determinación de los valores de log P dados según la directiva de la CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C18). Temperatura: 43°C.

25 Eluyentes para la determinación en el intervalo ácido (pH 2,3): ácido fosfórico acuoso al 0,1%, acetonitrilo; gradiante lineal de 10% de acetonitrilo a 90% de acetonitrilo.

30 Se realizó el calibrado con alcan-2-onas no ramificadas (de 3 a 16 átomos de carbono) cuyos valores de log P son conocidos (determinación de los valores de log P mediante los tiempos de retención por interpolación lineal entre dos alcanonas consecutivas).

35 Se identificaron los valores de lambda-máx mediante espectros UV de 200 nm a 400 nm en los máximos de señales cromatográficas.

*Ejemplos de aplicación*

## 40 Ejemplo A

*Ensayo de Venturia (manzana)/protector*

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona  
45 24,5 partes en peso de dimetilacetamida  
Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

50 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

55 Para ensayar la actividad protectora, se pulverizan plantas jóvenes con el preparado de principio activo en las cantidades de aplicación dadas. Despues de secar el depósito de pulverización, se inoculan las plantas con una suspensión acuosa de conidios del agente patógeno de la manzana *Venturia inaequalis*, y permanecen despues durante 1 día aproximadamente a 20°C y 100% de humedad relativa en una cámara de incubación.

60 Se ajustan despues las plantas en invernadero a aproximadamente 21°C y una humedad relativa de aproximadamente un 90%.

65 10 días despues de la inoculación, se realiza la valoración. A este respecto, 0% significa un grado de eficacia que corresponde al de los controles, mientras que un grado de eficacia de 100% significa que no se ha observado infestación.

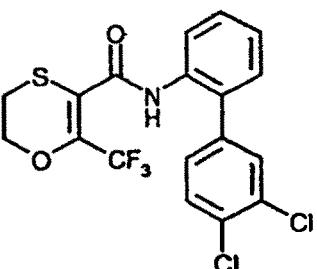
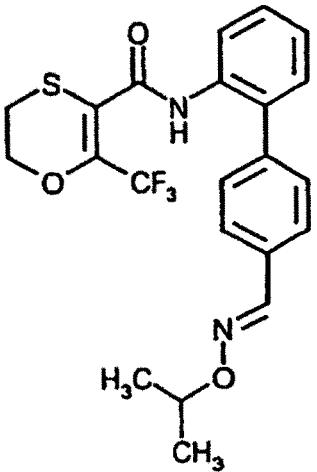
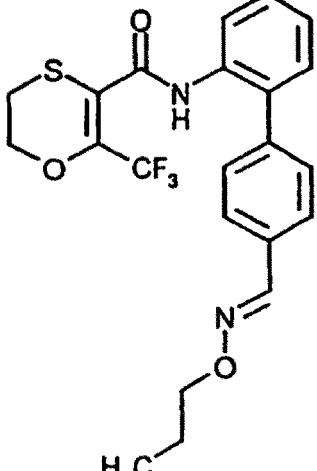
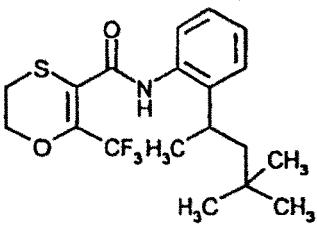
65 Los principios activos, cantidades de aplicación y resultados de ensayo resultan de la siguiente tabla.

Tabla A:

## Ensayo de Venturia (manzana)/protector

Tabla A:

## Ensayo de Venturia (manzana)/protector

5	19		100	100
10				
15				
20	21		100	100
25				
30				
35	22		100	100
40				
45				
50				
55	2		100	98
60				

## Ejemplo B

Ensayo de *Botrytis* (judías)/protector

- 5 Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona  
 24,5 partes en peso de dimetilacetamida  
 Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

10

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

15 Para ensayar la actividad protectora, se pulverizan plantas jóvenes con el preparado de principio activo en las cantidad de aplicación dadas. Después de secar el depósito de pulverización, se disponen sobre cada hoja dos trocitos pequeños de agar recubiertos con *Botrytis cinerea*. Se colocan las plantas inoculadas en una cámara oscurecida aproximadamente a 20°C y 100% de humedad relativa.

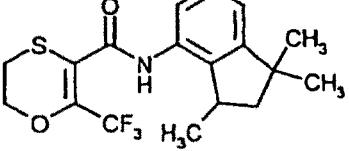
20 2 días después de la inoculación, se valora el tamaño de las motas de infestación sobre las hojas. A este respecto, 0% significa un grado de eficacia que corresponde al de los controles, mientras que un grado de eficacia de 100% significa que no se ha observado infestación.

25 Los principios activos, cantidades de aplicación y resultados de ensayo resultan de la siguiente tabla.

25

30

**Tabla B:**  
**Ensayo de *Botrytis* (judías)/protector**

Ej.	Principio activo	Cantidad de aplicación de principio activo en g/ha	% de grado de eficacia
12		500	97

45

50

55

60

65

Tabla B:

Ensayo de *Botrytis* (judías)/protector

5	17		500	96
10	20		500	100
15	18		500	100
20	19		500	100
25				
30				
35				
40				
45				
50				

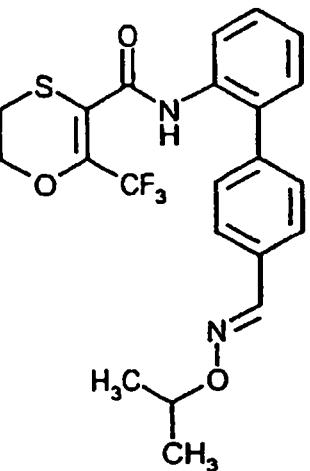
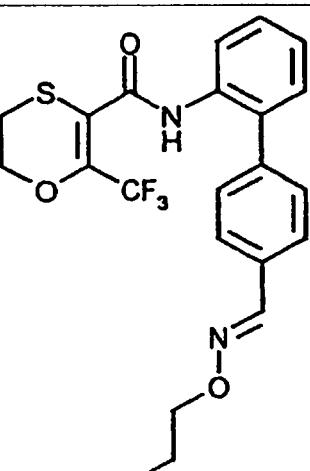
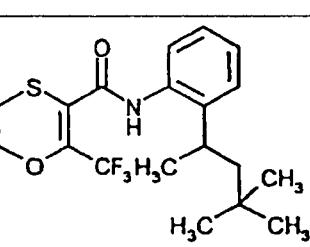
55

60

65

Tabla B:

Ensayo de *Botrytis* (judías)/protector

5	21		500	100
10	22		500	100
15	2		500	100

55

60

65

## Ejemplo C

*Ensayo de Alternaria (tomate)/protector*

- 5 Disolvente: 49 partes en peso de *N,N*-dimetilformamida  
 Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

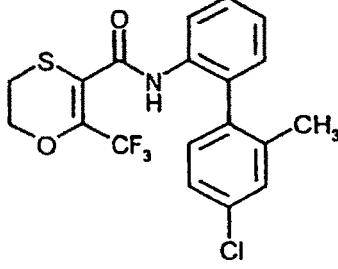
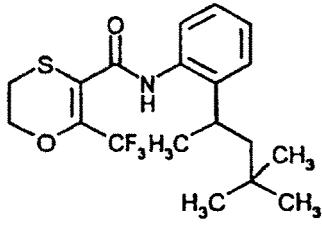
10 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

15 Para ensayar la actividad protectora, se pulverizan plantas jóvenes con el preparado de principio activo en las cantidades de aplicación dadas. Un día después del tratamiento, se inoculan las plantas con una suspensión de esporas de *Alternaria solani* y se dejan después durante 24 horas a 100% de humedad relativa y 20°C. A continuación, se dejan las plantas a 96% de humedad relativa y una temperatura de 20°C.

20 7 días después de la inoculación, se realiza la valoración. A este respecto, 0% significa un grado de eficacia que corresponde al de los controles, mientras que un grado de eficacia de 100% significa que no se ha observado infestación.

Los principios activos, cantidades de aplicación y resultados de ensayo resultan de la siguiente tabla.

25 **Tabla C:****Ensayo de Alternaria (tomate)/protector**

30 Ej.	Principio activo	Cantidad de aplicación de principio activo en g/ha	% de grado de eficacia
35 26		750	100
40 2		750	100

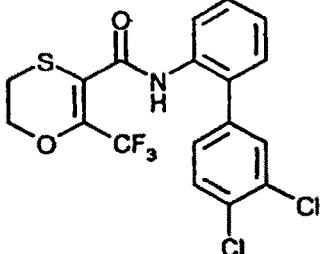
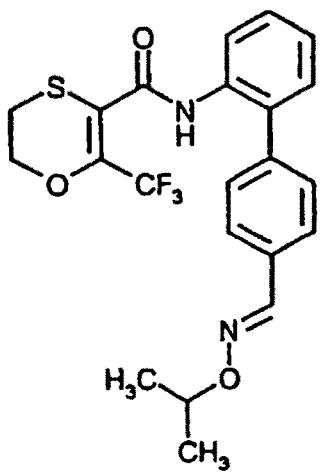
55

60

65

Tabla C:

Ensayo de *Alternaria* (tomate)/protector

5	19		750	100
10	21		750	100
15				
20				
25				
30				

35

40

45

50

55

60

65

## Ejemplo D

*Ensayo de Puccinia (trigo)/protector*

- 5 Disolvente: *N,N*-dimetilacetamida  
 Emulsionante: alquilarilpoliglicoléter

10 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

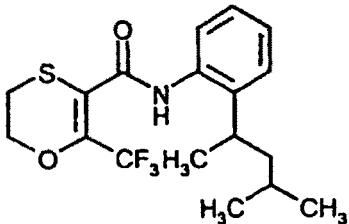
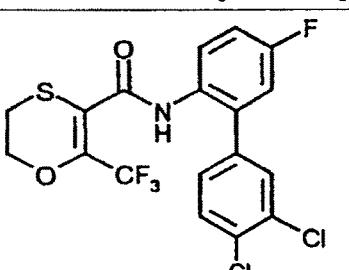
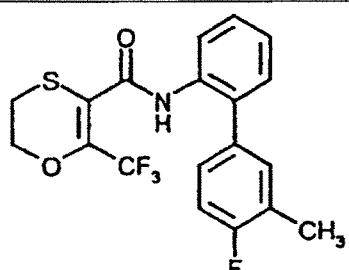
15 Para ensayar la actividad protectora, se pulverizan plantas jóvenes con el preparado de principio activo en las cantidades de aplicación dadas. Después de secar el depósito de pulverización, se pulverizan las plantas con una suspensión de conidios de *Puccinia recondita*. Las plantas permanecen durante 48 horas a 20°C y 100% de humedad relativa en una cámara de incubación.

Se colocan después las plantas en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20°C y una humedad relativa del 80% para favorecer el desarrollo de pústulas de roya.

20 10 días después de la inoculación, se realiza la valoración. A este respecto, 0% significa un grado de eficacia que corresponde al de los controles, mientras que un grado de eficacia de 100% significa que no se ha observado infestación.

25 Los principios activos, cantidades de aplicación, cantidades de disolvente, cantidades de emulsionante y resultados de ensayo resultan de la siguiente tabla.

**Tabla D:**  
**Ensayo de Puccinia (trigo)/ protector**

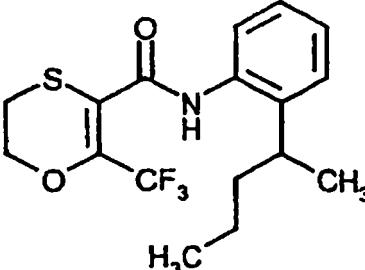
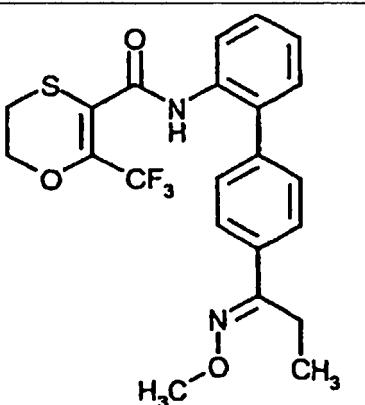
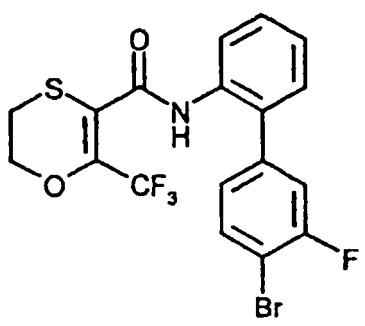
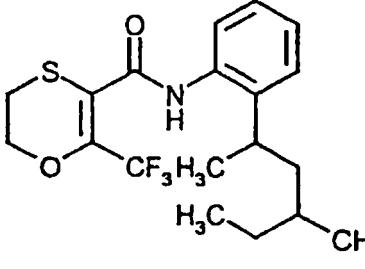
Ej.	Principio activo	Cantidad de aplicación de principio activo en g/ha	% grado de eficacia	Relaciones en peso de disolvente/ emulsionante
18		500	100	25/0,6
17		500	86	25/0,6
35		500	88	25/0,6

## ES 2 295 821 T3

19		500	100	25/0,6
2		500	100	25/0,6
24		500	100	25/0,6
38		500	88	25/0,6
37		500	93	25/0,6

60

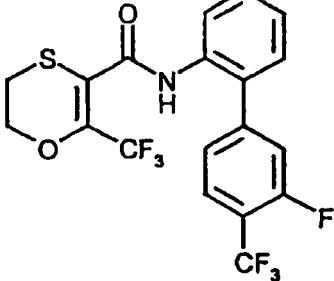
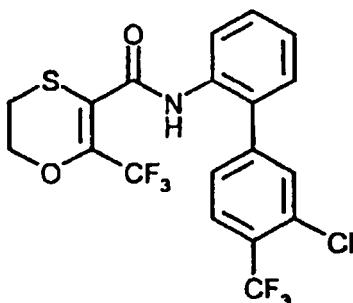
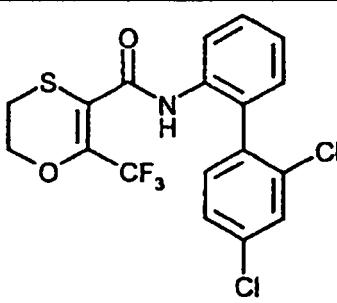
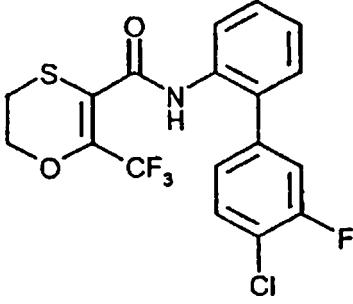
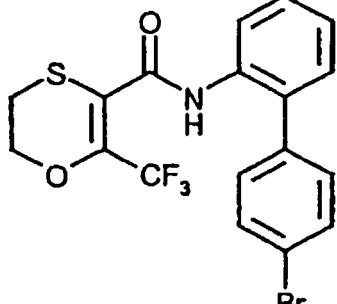
65

36		500	100	25/0,6
56		500	88	25/0,6
57		500	88	25/0,6
54		500	100	50/1,0

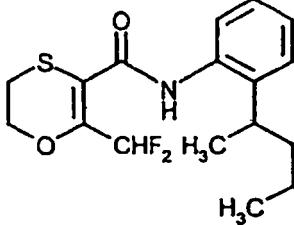
55

60

65

29		500	94	50/1,0
53		500	100	50/1,0
79		500	86	50/1,0
23		500	89	50/1,0
27		500	88	50/1,0

ES 2 295 821 T3

82		500	100	50/1,0
----	---	-----	-----	--------

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

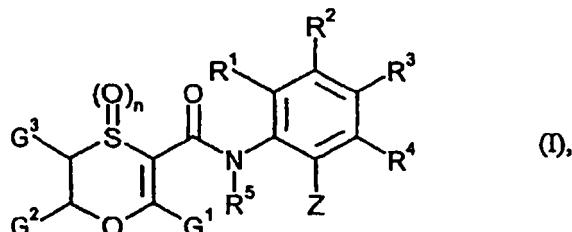
## REIVINDICACIONES

## 1. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I)

5

10

15



en la que

20  $G^1$  representa halógeno, trifluorometilo, difluorometilo o ciclopropilo,25  $G^2$  y  $G^3$  representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

n representa 0, 1 ó 2,

25

 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, metilo, isopropilo o metiltio,30  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , alquil  $C_1$ - $C_6$ -sulfínico, alquil  $C_1$ - $C_6$ -sulfónico, alcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalquil  $C_1$ - $C_4$ -tio, halogenoalquil  $C_1$ - $C_4$ -sulfínico, halogenoalquilo  $C_1$ - $C_4$ -sulfónico, halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, formilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alquilo  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 7 átomos de flúor, cloro y/o bromo, alquilo  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 6 átomos de flúor, cloro y/o bromo, halogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1$ - $C_3$  respectivamente con 1 a 13 átomos de flúor, cloro y/o bromo;  $-COR^6$ ,  $-CONR^7R^8$  o  $-CH_2NR^9R^{10}$ ,35  $R^6$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo;  $-COR^{11}$ ,40  $R^7$  y  $R^8$  representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_8$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo,

45

 $R^7$  y  $R^8$  forman además junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 5 a 8 átomos de anillo sustituido eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ , pudiendo contener el heterociclo 1 ó 2 heteroátomos adicionales no adyacentes del grupo de oxígeno, azufre o  $NR^{12}$ ,

50

 $R^9$  y  $R^{10}$  representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , halogenoalquilo  $C_1$ - $C_8$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo,

55

 $R^9$  y  $R^{10}$  forman además junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo saturado de 5 a 8 átomos de anillo eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ , pudiendo contener el heterociclo 1 ó 2 heteroátomos adicionales no adyacentes del grupo de oxígeno, azufre o  $NR^{12}$ ,

60

 $R^{11}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_8$ , alcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ ; halogenoalquilo  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1$ - $C_4$ -alquilo  $C_1$ - $C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, $R^{12}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,Z representa  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  o  $Z^4$ , de los que

65

 $Z^1$  representa fenilo sustituido una a cinco veces, de forma igual o distinta, $Z^2$  representa cicloalquilo o bicicloalquilo eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta,

$Z^3$  representa alquilo  $C_4$ - $C_{20}$  no sustituido o alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o alquilo  $C_1$ - $C_4$ ,

5  $Z^4$  representa alquenilo  $C_2$ - $C_{20}$  o alquinilo  $C_2$ - $C_{20}$  respectivamente sustituido eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , en los que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o alquilo  $C_1$ - $C_4$ , o

10  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  representan independientemente entre sí hidrógeno o flúor, y

15  $Z$  y  $R^4$  forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido.

20 2. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

25  $G^1$  representa flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, difluorometilo o ciclopropilo,

30  $G^2$  y  $G^3$  representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

35  $n$  representa 0 ó 2.

3. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

40  $R^5$  representa hidrógeno.

45 4. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

50  $R^1$  representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

55  $R^2$  representa hidrógeno, flúor, cloro, isopropilo o metiltio,

60  $R^3$  representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

65  $R^4$  representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

5. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

70  $Z$  representa  $Z^1$ ;

75  $Z^1$  representa fenilo sustituido una a cinco veces, de forma igual o distinta, en el que los sustituyentes se seleccionan de la lista de  $W^1$ ;

80  $W^1$  representa halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxi, formilo, carboxi, carbamoilo, tiocarbamoilo;

85 alquilo, hidroxialquilo, oxoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 1 a 8 átomos de carbono;

90 alquenilo o alqueniloxi respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 2 a 6 átomos de carbono;

95 halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, halogenoalquilsulfinilo o halogenoalquilsulfonilo respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 1 a 6 átomos de carbono y 1 a 13 átomos de halógeno iguales o distintos;

100 halogenoalquilo o halogenoalqueniloxi respectivamente de cadena lineal o ramificada respectivamente de 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 11 átomos de halógeno iguales o distintos;

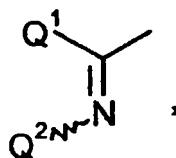
105 alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, alquilarboniloxi, alcoxcarbonilo, alquilarminocarbonilo, dialquilarminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxi respectivamente de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en las respectivas cadenas hidrocarbonadas, alquenilcarbonilo o alquinilcarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono en las respectivas cadenas hidrocarbonadas;

110 cicloalquilo o cicloalquiloxi respectivamente de 3 a 6 átomos de carbono;

115 alquilenos de 3 ó 4 átomos de carbono, oxialquilenos de 2 ó 3 átomos de carbono o dioxialquilenos de 1 ó 2 átomos de carbono eventualmente sustituidos respectivamente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, oxo, metilo, trifluorometilo o etilo, respectivamente enlazado dos veces;

o un agrupamiento

5



10 en el que

$Q^1$  representa hidrógeno, hidroxi o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halogenoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, o cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

15  $Q^2$  representa hidroxi, amino, metilamino, fenilo, bencilo, o alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido respectivamente con ciano, hidroxi, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino o fenilo, o alquenilo o alquiniloxi respectivamente de 2 a 4 átomos de carbono,

20 así como fenilo, fenoxi, feniltio, benzoilo, benzoiletinilo, cinamoilo, heterociclico o fenilalquilo, fenilalquilogoxi, fenilalquiltio o heterocicliclalquilo respectivamente de 1 a 3 átomos de carbono en las respectivas partes de alquilo, eventualmente sustituido respectivamente en la parte de anillo una a tres veces con halógeno y/o alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada.

25 6. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

$Z^1$  representa  $Z^2$ ;

30  $Z^2$  representa cicloalquilo o bicicloalquilo respectivamente de 3 a 10 átomos de carbono eventualmente sustituido respectivamente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ .

7. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

$Z$  representa  $Z^3$ ;

35  $Z^3$  representa alquilo  $C_4-C_{20}$  no sustituido o alquilo  $C_1-C_{20}$  sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo  $C_1-C_4$  y/o halogenoalquilo  $C_1-C_4$ .

40 8. Oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

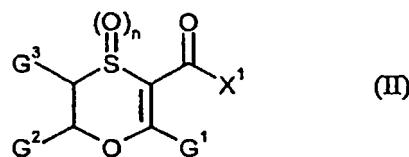
$Z$  representa  $Z^4$ ;

45  $Z^4$  representa alquenilo  $C_2-C_{20}$  o alquinilo  $C_2-C_{20}$  eventualmente sustituido respectivamente una o varias veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en los que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente una a cuatro veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo  $C_1-C_4$  y/o halogenoalquilo  $C_1-C_4$ .

50 9. Procedimiento para la preparación de oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque

a) se hacen reaccionar derivados de ácido oxatiincarboxílico de fórmula (II)

55



60

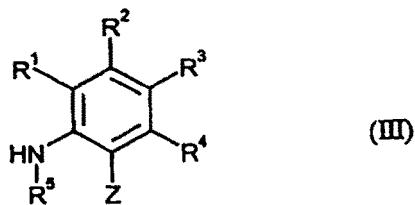
en la que

$G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  y  $n$  tienen los significados dados en la reivindicación 1,

65

$X^1$  representa halógeno o hidroxi,

con derivados de anilina de fórmula (III)

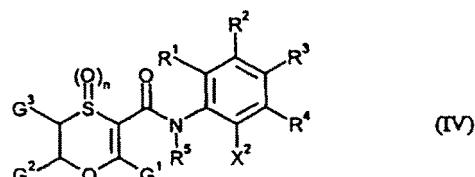


en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Z tienen los significados dados en la reivindicación 1,

15 eventualmente en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un agente de condensación, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

20 b) se hacen reaccionar halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV)

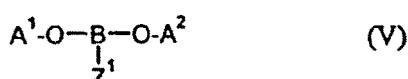


30 en la que

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1,

X<sup>2</sup> representa bromo o yodo,

35 con derivados de ácido bórico de fórmula (V)



en la que

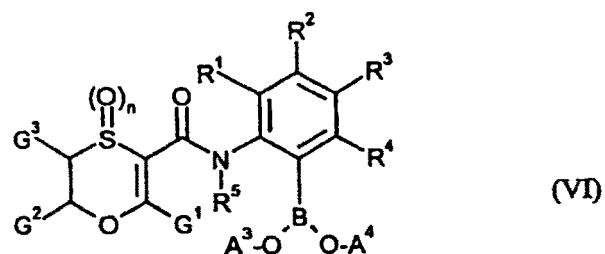
Z<sup>1</sup> tiene los significados dados en la reivindicación 1, y

45 A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> representan respectivamente hidrógeno o conjuntamente tetrametiletileno,

en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

50

c) se hacen reaccionar derivados de oxatiincarboxamida de ácido bórico de fórmula (VI)



en la que

65

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1,

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan respectivamente hidrógeno o conjuntamente tetrametiletileno,

con derivados de fenilo de fórmula (VII)

$$X^3 - Z^1 \quad (VII)$$

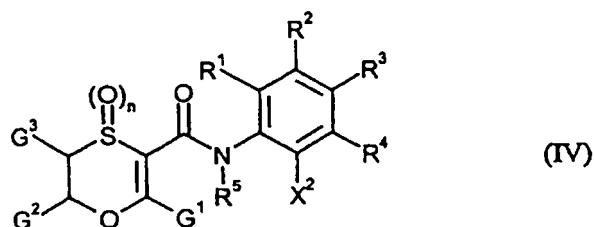
5 en la que

Z<sup>1</sup> tiene los significados dados en la reivindicación 1, y

10  $X^3$  representa cloro, bromo, yodo o trifluorometilsulfonato,

en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

15 d) se hacen reaccionar halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV)



en la que

<sup>30</sup>  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados dados en la reivindicación 1,

$X^2$  representa bromo o yodo,

con derivados de fenilo de fórmula (VII)

$$X^3 - Z^1 \quad (VII)$$

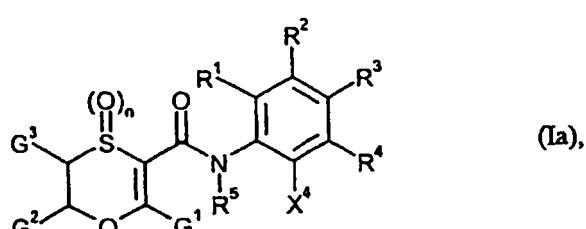
en la que

40 Z<sup>1</sup> tiene los significados dados en la reivindicación 1, y

$X^3$  representa cloro, bromo, yodo o trifluorometsulfonato,

45 en presencia de un catalizador de paladio o níquel y en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un diluyente, o

e) se hidrogenan oxatiincarboxamidas de fórmula (Ia)



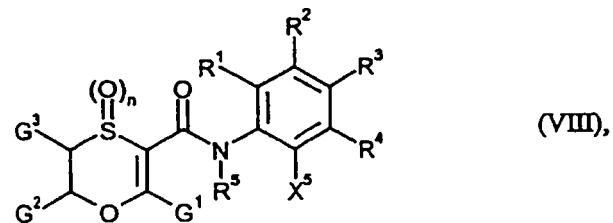
60 en la que

$G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados dados en la reivindicación 1,

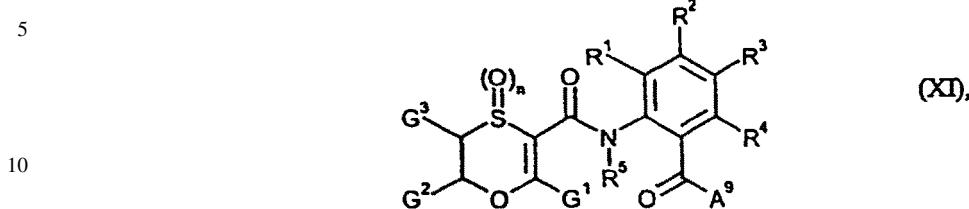
X<sup>4</sup> representa alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> respectivamente sustituidos eventualmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en los que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un catalizador, o

f) se deshidratan hidroxialquioxatiincarboxamidas de fórmula (VIII)



h) se hacen reaccionar cetonas de fórmula (XI)

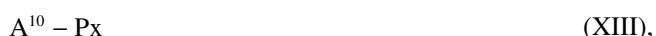


en la que

15  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados dados en la reivindicación 1,

20  $A^9$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_8$  eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ ,

con un compuesto de fósforo de fórmula general (XII)



en la que

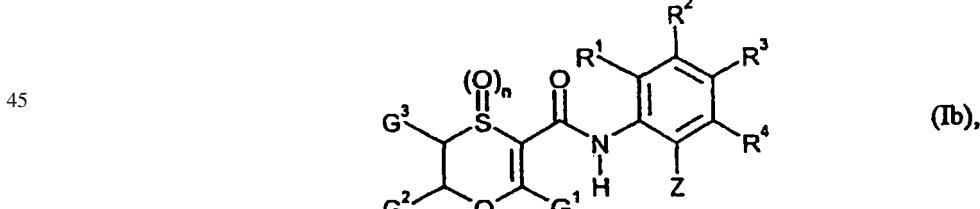
30  $A^{10}$  representa alquilo  $C_1-C_{18}$  eventualmente sustituido una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ ,

35  $Px$  representa un agrupamiento  $-P^+(C_6H_5)_3Cl^-$ ,  $-P^+(C_6H_5)_3Br^-$ ,  $-P^+(C_6H_5)_3I^-$ ;  $-P(=O)(OCH_3)_3$  o  $-P(=O)(OC_2H_5)_3$ ,

eventualmente en presencia de un diluyente, o

i) se hacen reaccionar oxatiincarboxamidas de fórmula (Ib)

40



en la que

55  $G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $Z$  tienen los significados dados en la reivindicación 1,

con halogenuros de fórmula (XIII)



en la que

65  $R^{5-1}$  representa alquilo  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_6$ -sulfinilo, alquil  $C_1-C_6$ -sulfonilo, alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ ; halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquil  $C_1-C_4$ -tio, halogenoalquil  $C_1-C_4$ -sulfinilo, halogenoalquil  $C_1-C_4$ -sulfonilo, halogenoalcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , halogenocicloalquilo  $C_3-C_8$  respectivamente con 1 a 9 átomos de flúor, cloro y/o bromo, formilalquilo  $C_1-C_3$ , alquil  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalquil  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 7 átomos de flúor, cloro y/o bromo, alquil  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ -carbonilhalogenoalquilo  $C_1-C_3$  respectivamente con 1 a 6 átomos de flúor,

cloro y/o bromo, halogenoalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-carbonilhalogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-carbonilhalogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> respectivamente con 1 a 13 átomos de flúor, cloro y/o bromo; -COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o -CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

5 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1,

X<sup>6</sup> representa cloro, bromo o yodo,

en presencia de una base y en presencia de un diluyente.

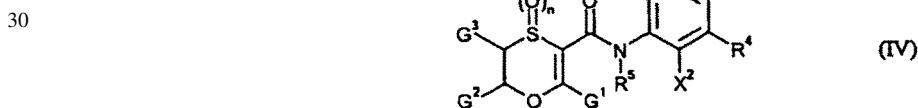
10 10. Agente para combatir microorganismos indeseados, **caracterizado** por un contenido de al menos una oxatiincarboxamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, además de agentes extensores y/o sustancias tensioactivas.

15 11. Uso de oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1 para combatir microorganismos indeseados.

12. Procedimiento para combatir microorganismos indeseados, **caracterizado** porque se aplican oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1 a los microorganismos y/o su hábitat.

20 13. Procedimiento para la preparación de agentes para combatir microorganismos indeseados, **caracterizado** porque se mezclan las oxatiincarboxamidas de fórmula (I) según la reivindicación 1 con agentes extensores y/o sustancias tensioactivas.

25 14. Halogenoxatiincarboxamidas de fórmula (IV)

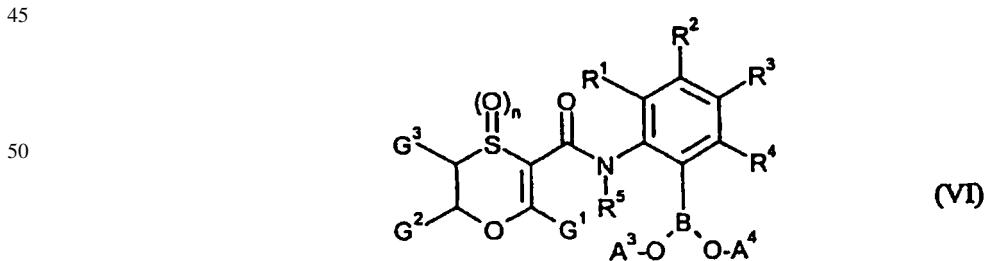


35 en la que

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1, y

40 X<sup>2</sup> representa bromo o yodo.

15. Derivados de oxatiincarboxamidas de ácido bórico de fórmula (VI)



55

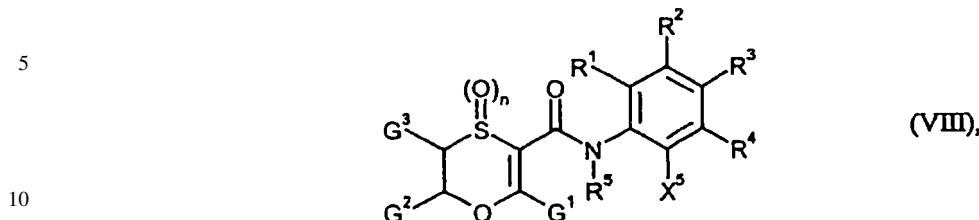
en la que

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1, y

60 A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan respectivamente hidrógeno o conjuntamente tetrametiletileno.

65

## 16. Hidroxialquiloxatiincarboxamidas de fórmula (VIII)



en la que

15  $G^1, G^2, G^3, n, R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  tienen los significados dados en la reivindicación 1, y

$X^5$  representa hidroxialquilo  $C_2-C_{20}$  eventualmente sustituido adicionalmente una o varias veces, de forma igual o distinta, con halógeno y/o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que la parte cicloalquilo puede estar sustituida a su vez eventualmente con halógeno y/o alquilo  $C_1-C_4$ .

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65