

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 939 977**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2016 PCT/US2016/063410**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17091617**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2016 E 16809272 (4)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2022 EP 3380479**

(54) Título: **Inhibidores de triazol ACC y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

25.11.2015 US 201562259966 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2023

(73) Titular/es:

GILEAD APOLLO, LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City CA 94404, US

(72) Inventor/es:

GHOSH, SHOMIR;
GREENWOOD, JEREMY ROBERT;
HARRIMAN, GERALDINE C. y
LEIT DE MORADEI, SILVANA MARCEL

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 939 977 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

Inhibidores de triazol ACC y usos de los mismos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0001] La obesidad es una crisis de salud de proporciones épicas. La carga de salud de la obesidad, medida por los años de vida ajustados por calidad perdidos por adulto, ha superado la del tabaquismo para convertirse en la causa de muerte más grave y prevenible. En los EE. UU., alrededor del 34 % de los adultos tienen obesidad, frente al 31 % en 1999 y 10 alrededor del 15 % entre los años 1960 y 1980. La obesidad aumenta la tasa de mortalidad por todas las causas tanto para hombres como para mujeres de todas las edades y razas, y grupos étnicos. La obesidad también conduce a la estigmatización social y la discriminación, lo que reduce drásticamente la calidad de vida. Las enfermedades crónicas que resultan de la obesidad le cuestan a la economía estadounidense más de \$150 mil millones en facturas médicas relacionadas con el peso cada año. Además, aproximadamente la mitad de la población obesa y el 25 % de la población 15 general tienen síndrome metabólico, una afección asociada con la obesidad abdominal, hipertensión, aumento de los triglicéridos plasmáticos, disminución del colesterol HDL y resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2. diabetes (T2DM), accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. [Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005].

20 [0002] La dieta y el ejercicio, incluso cuando se usan junto con la farmacoterapia actual, no proporcionan la pérdida de peso sostenible necesaria para el beneficio para la salud a largo plazo. Actualmente, solo unos pocos medicamentos contra la obesidad están aprobados en los EE. UU., el inhibidor de la absorción de grasas orlistat (Xenical®), el antagonista 5-HT 2C lorcaserina (Belviq®) y la terapia combinada fentermina/topiramato (Qsymia®). Desafortunadamente, la poca eficacia y los efectos secundarios gastrointestinales desagradables limitan el uso de orlistat. La cirugía puede ser eficaz, pero se limita a pacientes con índices corporales bajos (IMC) extremadamente altos y el bajo rendimiento de la cirugía limita el impacto de esta modalidad a unos 200 000 pacientes por año. La mayoría de los medicamentos contra la obesidad en desarrollo clínico están diseñados para reducir la ingesta calórica a través de una acción central en el SNC (p. ej., anorexígenos y agentes de saciedad). Sin embargo, la FDA ha tomado una posición desfavorable contra los agentes 25 activos en el SNC, debido a su modesta eficacia y perfiles de efectos secundarios observados/potenciales.

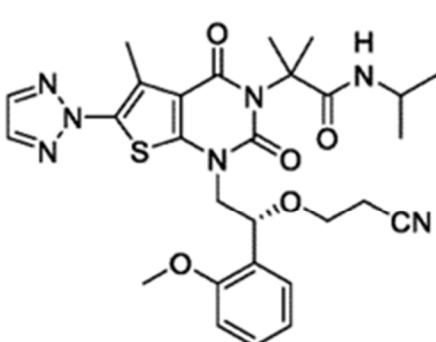
30 [0003] El problema continuo y creciente de la obesidad, y la falta actual de fármacos seguros y eficaces para tratarla, resaltan la abrumadora necesidad de nuevos fármacos para tratar esta afección y sus causas subyacentes.

35 [0004] Otro problema actual es la falta de fármacos antifúngicos con actividad frente a una amplia gama de patógenos fúngicos. A menudo, un fármaco antimicótico dado tendrá actividad contra una especie de hongo pero carecerá de actividad contra otras especies, incluso estrechamente relacionadas, como *Candida albicans*, *Candida krusei* y *Candida parapsilosis*.

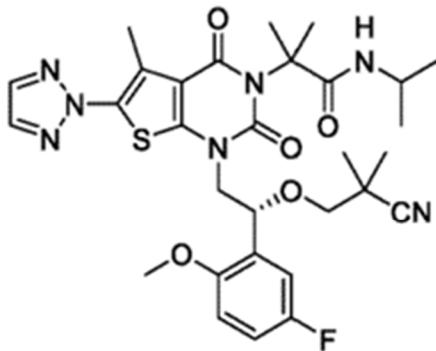
40 [0005] El documento WO 2013/071169 A1 describe derivados de tienopirimidina que son inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) útiles para tratar infecciones fúngicas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] Se ha descubierto ahora que los compuestos de esta invención, y sus composiciones aceptables en agricultura, 45 son eficaces como inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC). Dichos compuestos se seleccionan entre:



I-136



y

[0007] o una de sus sales aceptables en agricultura. Los compuestos de la presente invención y sus composiciones 65 aceptables en agricultura son útiles para el control de patógenos fúngicos en la agricultura.

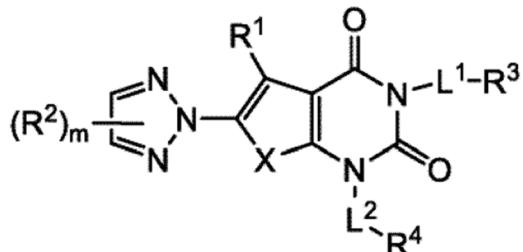
[0008] Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de las enzimas ACC en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares que se producen en tejidos lipogénicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de ACC u otros reguladores de los niveles de ácidos grasos *in vitro*.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

10 [0009] La presente solicitud describe un compuesto de fórmula I:



25

o una de sus sales aceptables en agricultura, en la que:

X es -O-, -S- o -NR-;

30 R¹ es hidrógeno, C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con 1-4 halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -S(O)₂R;

cada caso de R², R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ es independientemente oxo; halógeno; -CN; -R^a; -OR; -SR; -N(R)₂; -N(R)C(O)R; -C(O)N(R)₂; -N(R)C(O)N(R)₂; -N(R)C(O)OR; -OC(O)N(R)₂; -N(R)S(O)₂R; -S(O)₃N(R)₂; -C(O)R; -C(O)OR; -OC(O)R; -S(O)R; o -S(O)₂R;

35 cada R es independientemente hidrógeno o R^a;

cada R^a es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₆ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros anillo heterocíclico monocíclico insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros anillo que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

40 L¹ es un enlace covalente; una cadena hidrocarbonada bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros; ciclopropilenilo; ciclobutilenilo; u oxetanilenilo;

45 L² es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros; donde L² está sustituido por n instancias de R⁹;

R³ es -OR, -C(O)OR, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^a, -C(O)N(R^a)₂ o -C(O)Hy; Hy es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; donde Hy está sustituido por p instancias de R⁶;

55 R⁴ se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; donde R⁴ está sustituido por q instancias de R⁷;

60 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico

de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; donde cada R⁵ está sustituido con r instancias de R⁸; cada R⁹ es independientemente R¹⁰ o -OR⁵;

5 m es 0, 1, 2 o 3;

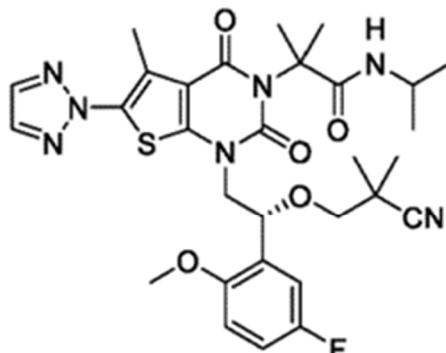
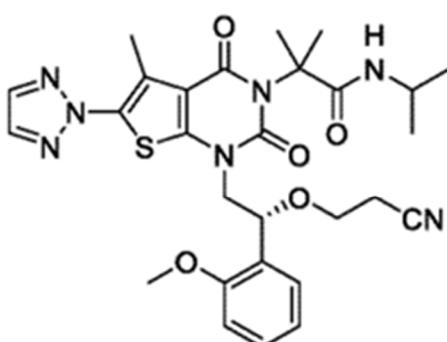
n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4.

- 10 [0010] Según la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado de:



- 30 o una de sus sales aceptables en agricultura.

2. Compuestos y definiciones:

[0011] Como se usa en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

35 Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

40 [0012] El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de instauración, o un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de instauración, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A

45 menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 3 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen de 1 a 2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, "cicloalifático" (o "carbociclo" o 50 "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de instauración, pero que no es aromático, que tiene una única punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

55 [0013] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un sustituto nitrógeno de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo sustituido con N)).

60 [0014] El término "insaturado", como se usa en este documento, significa que un resto tiene una o más unidades de instauración.

[0015] Como se usa en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₈ (o C₁₋₆) saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas bivalentes de alqueno, alquenilo y alquineno que son lineales o ramificadas como definido en este documento.

5 [0016] El término "alquíleno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquíleno" es un grupo polimetíleno, es decir, $-(\text{CH}_2)_n-$, en el que n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquíleno sustituida es un grupo polimetíleno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

10 [0017] El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituida es un grupo polimetíleno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0018] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

15 [0019] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con el término "anillo de arilo".

20 [0020] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros en el anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y en el que cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas formas de realización de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en este documento, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

25 [0021] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos en el anillo; tener 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan aquí, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacínolo, fenotiquinonilo, tetrahidrofenoxiazinonilo y tetrahidrofenoxiazinonilo. pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en el que las partes alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

30 [0022] Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, resto que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo anular de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o + NR (como en pirrolidinilo sustituido en N).

35 [0023] Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo se puede sustituir opcionalmente. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazapinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclico", "anillo de heterociclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento y también incluyen grupos en los que un anillo de heterociclico está fusionado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclico. Un grupo heterociclico puede ser mono o bicíclico. El término "heterocicliclalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclico, en el que las partes alquilo y heterociclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

40 [0024] Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen

múltiples sitios de instauración, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

[0025] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser iguales o diferentes en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos revelado en este documento.

[0026] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}-piridilo$ que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)OR^\circ$; $-S(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)R^\circ$; $-P(O)R^\circ$; $-OP(O)R^\circ$; $-OP(O)OR^\circ$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alquíleno lineal o ramificado $)ON(R^\circ)_2$; $o-(C_{1-4}$ alquíleno lineal o ramificado $)C(O)ON(R^\circ)_2$, en el que cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R° , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

[0027] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^*$, $-(haloR^*)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}CH(O)_2$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR$, $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$, $-NO_2$, $-SiR^*_3$, $-OSiR^*_3$, $-C(O)SR^*$, $-(C_{1-4}$ alquíleno lineal o ramificado $)C(O)OR^*$, o $-SSR^*$; donde cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de C₁₋₄ alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un 5-6 anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de dos miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0028] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR *2 , =NNHC(O)R * , =NNHC(O)OR * , =NNHS(O)R * , =NR * , =NOR * , $-O(C(R^*_{2}))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_{2}))_{2-3}S-$, donde cada ocurrencia independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_{2})_{2-3}O-$, donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0029] Sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$, o $-NO_2$, donde cada R^* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0030] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^+$, $-NR^*_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)R^+$, $-S(O)OR^+$, $-S(O)NR^*_2$, $-C(S)NR^*_2$, $-C(NH)NR^*_2$, o $-N(R^*)S(O)R^+$; donde cada R^+ es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R^+ , tomados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo

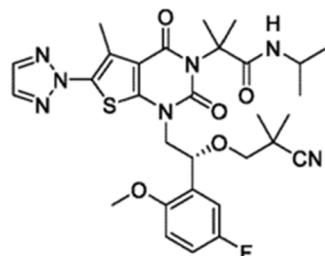
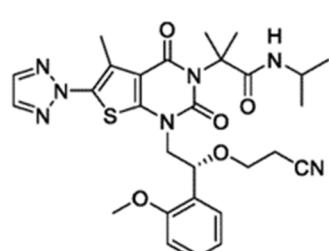
no sustituido de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

5 [0031] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, -R*, -(haloR*), -OH, -OR*, -O(haloR*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR*₂, o -NO₂, donde cada R* no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

10 [0032] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen todas las formas isoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoisómeras y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas 15 enantioméricas, diastereoisómeras y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos 20 enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

3. Descripción de formas de realización ejemplares:

25 [0033] La presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:



40 o una de sus sales aceptables en agricultura.

[0034] Los compuestos de la invención se exponen en la **Tabla 1**, a continuación:

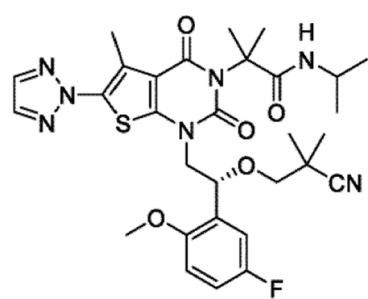
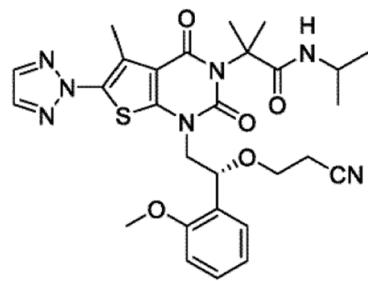
45

50

55

60

65

Tabla 1. Compuestos de la invención

25 [0035] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona cualquier compuesto seleccionado de los representados en la Tabla 1 anterior, o una de sus sales aceptables en agricultura.

30 [0036] En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente, en el que el compuesto está presente como una sal aceptable en agricultura.

4. Métodos generales para proporcionar los presentes compuestos

35 [0037] Los compuestos de esta invención pueden prepararse o aislarse en general mediante métodos sintéticos y/o semisintéticos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos y mediante métodos descritos en detalle en los Ejemplos, en este documento.

40 [0038] En los Esquemas a continuación, donde un grupo protector particular ("PG"), grupo saliente ("LG") o transformación, un experto normal en la técnica apreciará que otros grupos protectores, grupos salientes y condiciones de transformación también son adecuados y están contemplados. Dichos grupos y transformaciones se describen en detalle en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2^a edición, John Wiley & Sons, 1999, y Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

45 [0039] Como se usa en este documento, la frase "grupo saliente" (LG) incluye, pero no se limita a halógenos (por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato, bencenosulfonato, brosilato, nosilato, triflato), diazonio y similares.

50 [0040] Como se usa en el presente documento, la frase "grupo protector de oxígeno" incluye, por ejemplo, grupos protectores de carbonilo, grupos protectores de hidroxilo, etc. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en grupos protectores en síntesis orgánica., T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.^a edición, John Wiley & Sons, 1999. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, entre otros, ésteres, aliléteres, éteres, siliéteres, alquiléteres, arilalquiléteres y alcoxialquiléteres. Los ejemplos de tales ésteres incluyen formiatos, acetatos, carbonatos y sulfonatos. Los ejemplos específicos incluyen formiato, formiato de benzoilo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmethoxiacetato, p-clorofenoxyacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetilo), crotomato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-bencilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos como metilo, 9-fluorenilmetyl, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo y p-nitrobencilo. Los ejemplos de tales éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo y otros éteres de trialquilsililo. Los éteres de alquilo incluyen éteres de metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, trítilo, t-butilo, alilo y alloxicarbonilo o derivados. Los éteres de alcoxialquilo incluyen acetales tales como éteres de metoximetilo, metiltiometilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo y tetrahidropiranilo. Los ejemplos de éteres de arilalquilo incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo y 2- y 4-picolilo.

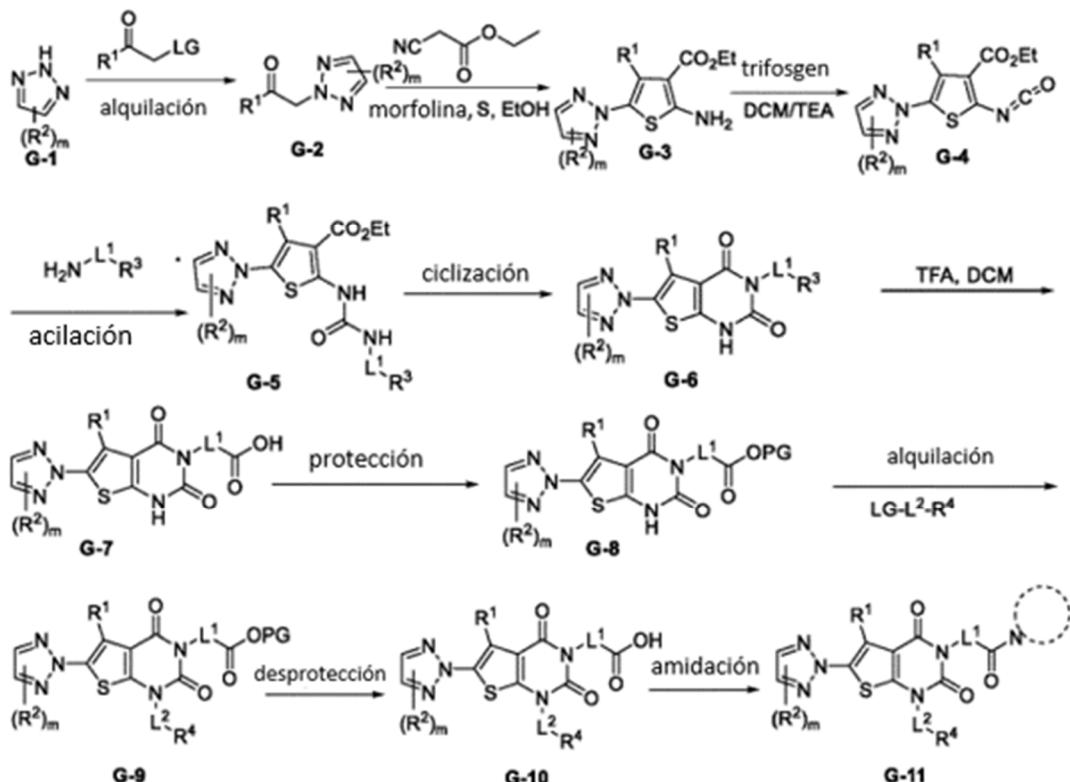
65 [0041] Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting

Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no son limitados a aralquilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alilaminas, amidas y similares. Los ejemplos de tales grupos incluyen *t*-butiloxicarbonilo (BOC), etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, tricloroetiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxocarbonilo (CBZ), alilo, ftalamida, bencilo (Bn), fluorenilmethylcarbonilo (Fmoc), formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo, benzoílo y similares.

[0042] En ciertos ejemplos, los compuestos de fórmula I, donde X es -S-, generalmente se preparan de acuerdo con el Esquema I que se establece a continuación:

10

Esquema 1



[0043] En el Esquema I anterior, cada uno de PG, LG, R¹, R², R³, R⁴, L¹, L² y m se define arriba y abajo y en clases y subclases como se describe aquí.

45

[0044] En un aspecto, se describen métodos para preparar compuestos de fórmula G-11 de acuerdo con los pasos representados en el Esquema I anterior. En algunos ejemplos, el primer paso comprende alquilar el triazol 2-nitrógeno de un compuesto de fórmula G-1, formando así un compuesto de fórmula G-2. En algunos ejemplos, el LG es halogenuro. En algunos ejemplos, el LG es cloruro.

50

[0045] En algunos ejemplos, el segundo paso comprende la ciclocondensación de un compuesto de fórmula G-2 con cianoacetato de etilo, formando así un compuesto de fórmula G-3.

55

[0046] En algunos ejemplos, el tercer paso comprende formar un grupo isocianato a partir de la amina del compuesto G-3, formando así un compuesto de fórmula G-4, formando así un compuesto de fórmula G-4. En algunos ejemplos, el reactivo de acilación es trifosgeno. En algunos ejemplos, el reactivo es carbonato de bistríclorometilo.

60

[0047] En algunos ejemplos, el cuarto paso comprende la acilación de una amina de fórmula H₂N-L¹-R³ por el compuesto de isocianato G-4, formando así un compuesto de urea de fórmula G-5. En algunos ejemplos, el PG es acetilo. En algunos ejemplos, la desprotección se logra mediante el uso de hidracina. En algunos ejemplos, se añade agua a la mezcla de reacción. En algunos ejemplos, se añade etanol a la mezcla de reacción.

65

[0048] En algunos ejemplos, el quinto paso comprende la ciclación intramolecular del compuesto de urea G-5 con un reactivo, formando así un compuesto de tienouracilo de fórmula G-6. En algunos ejemplos, el reactivo es hidruro de sodio. En algunos ejemplos, el reactivo es *t*-butóxido de potasio.

[0049] En algunos ejemplos, el sexto paso comprende poner en contacto **G-6** con un reactivo, formando así un compuesto de ácido carboxílico de fórmula **G-7**. En algunos ejemplos, el reactivo es ácido trifluoroacético.

5 **[0050]** En algunos ejemplos, el séptimo paso comprende la protección del grupo ácido carboxílico de un compuesto de fórmula **G-7**, formando así un compuesto de fórmula **G-8**. En algunos ejemplos, el grupo protector es un grupo protector de sililo. En algunos ejemplos, el grupo protector es TBDPS.

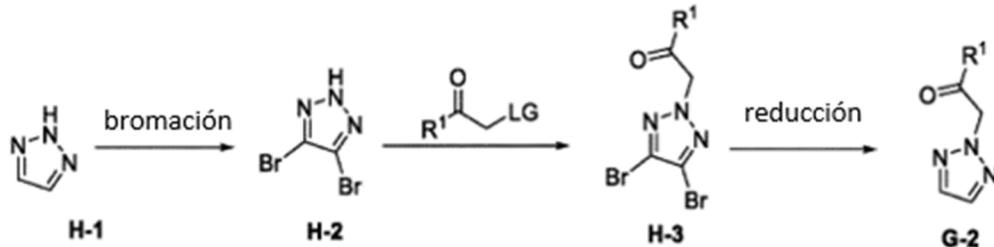
10 **[0051]** En algunos ejemplos, el octavo paso comprende alquilar un compuesto de fórmula **G-8** con un reactivo de fórmula $LG-L^2-R^4$ formando así un compuesto de fórmula **G-9**. En algunos ejemplos, el reactivo es $HO-L^2-R^4$. En algunos ejemplos, la adición de $L^2 - R^4$ se logra mediante la reacción de Mitsunobu. En algunos ejemplos, la reacción de Mitsunobu se logra mediante el uso de azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosina.

15 **[0052]** En algunos ejemplos, el noveno paso comprende la desprotección del grupo carboxilo N-3 de un compuesto de fórmula **G-9** para formar un compuesto de ácido carboxílico de fórmula **G-10**. En determinados ejemplos, el reactivo utilizado es una sal de fluoruro. En algunos ejemplos, el reactivo utilizado es fluoruro de tetrabutilamonio.

20 **[0053]** En algunos ejemplos, el décimo paso comprende la amidación del grupo ácido carboxílico de un compuesto de fórmula **G-10** con una amina, proporcionando así un compuesto de fórmula **G-11**. En algunos ejemplos, la amina es amoníaco. En algunos ejemplos, la amina es una amina primaria. En algunos ejemplos, la amina es una amina secundaria. En algunos ejemplos, la amina es un heterociclo. En algunos ejemplos, la amina es acíclica.

25 **[0054]** En algunos ejemplos, se describe una síntesis alternativa para los bloques de construcción de triazol donde m es 0, útil en la preparación de compuestos de la presente invención. Esta síntesis alternativa proporciona rendimientos mejorados del triazol sustituido en N2 deseado de fórmula **G-2** en relación con el triazol sustituido en N1 no deseado. La síntesis alternativa de triazol se representa a continuación en el **Esquema II**.

Esquema II



40 **[0055]** En algunos ejemplos, el primer paso comprende la dibromación de 1,2,3-triazol **H-1**, proporcionando el 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol **H-2**. En algunos ejemplos, la bromación se logra usando Br₂. En algunos ejemplos, el disolvente es agua.

45 **[0056]** En algunos ejemplos, el segundo paso comprende la alquilación del 2-nitrógeno de un compuesto de fórmula **H-2** por un compuesto de fórmula $R^1C(O)CH_2 LG$, proporcionando así un compuesto de fórmula **H-3**. En algunos ejemplos, LG es haluro. En algunos ejemplos, LG es cloruro. En algunos ejemplos, R^1 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos, R^1 es metilo opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos, R^1 es metilo. En algunos ejemplos, la alquilación es catalizada por una base. En algunos ejemplos, la base es carbonato de potasio. En algunos ejemplos, el disolvente es un disolvente aprótico polar. En algunos ejemplos, el disolvente es N-metilpirrolidinona (NMP). En algunos ejemplos, la alquilación se realiza por debajo de la temperatura ambiente. En algunos ejemplos, la reacción se lleva a cabo a 0 °C. En algunos ejemplos, el triazol alquilado en 2 comprende más del 80 %, más del 90 % o más del 92 % del producto producido. En algunos ejemplos, el triazol alquilado en 1 no deseado comprende menos del 20%, menos del 10% o menos del 8% del producto producido.

55 **[0057]** En algunos ejemplos, el tercer paso comprende la hidrodeshalogenación reductora de un compuesto de fórmula **H-3** para producir un compuesto de fórmula **G-2**. En algunos ejemplos, la hidrodeshalogenación reductora se logra mediante hidrogenación catalítica. En algunos ejemplos, el catalizador es un catalizador de paladio. En algunos ejemplos, el catalizador es paladio sobre carbón. En algunos ejemplos, la fuente de hidrógeno para la reducción es gas H₂. En algunos ejemplos, el disolvente es tetrahidrofurano. En algunos ejemplos, la reacción incluye una base. En algunos ejemplos, la base es trietilamina.

65 **[0058]** El compuesto **G-2** producido por la síntesis alternativa se puede usar entonces como se describe en el **Esquema I** anterior.

65 **[0059]** Un experto en la técnica apreciará que varios grupos funcionales presentes en los compuestos de la invención tales como grupos alifáticos, alcoholes, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldehídos, halógenos y nitrilos pueden

interconvertirse mediante técnicas bien conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a reducción, oxidación, esterificación, hidrólisis, oxidación parcial, reducción parcial, halogenación, deshidratación, hidratación parcial e hidratación. Véase, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001. Tales interconversiones pueden requerir una o más de las técnicas antes mencionadas y ciertos métodos para sintetizar compuestos de la invención se describen a continuación en la Ejemplificación.

5

Usos de compuestos y composiciones de los mismos

10 [0060] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe al menos uno de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 2 µg/ml o menos. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe al menos uno de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 1 µg/ml o menos. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención inhibe al menos dos de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* en una concentración de 2 µg/mL o menos. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención inhibe al menos dos de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 1 µg/mL o menos. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención inhibe al menos tres de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 2 µg/mL o menos. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención inhibe al menos tres de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 1 µg/mL o menos.

15

20

25

30

35

40

45

[0061] En ciertas formas de realización, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede usarse como herbicida. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento o la viabilidad de plantas que comprende el tratamiento de plantas con compuestos de la presente invención. En algunas formas de realización de la presente invención, se puede usar un compuesto o una composición proporcionados para inhibir el crecimiento o la viabilidad de las plantas mediante la inhibición de ACC. En algunas formas de realización, el método de la presente invención comprende el uso de un compuesto o composición proporcionado para inhibir la producción de ácidos grasos o aumentar la oxidación de ácidos grasos en las plantas.

45

50

55

60

65

[0062] Según una forma de realización, la invención se refiere a un método para inhibir ACC en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

35

40

45

50

55

60

65

[0063] En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un método para modular los niveles de ácidos grasos en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0064] El término "muestra biológica", como se usa en este documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, entre otros, ensayos biológicos, estudios de expresión genética e identificación de objetivos biológicos.

Usos agrícolas

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

compuesto provisto que lleva un grupo ionizable básico con un ácido del anión correspondiente, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

5 [0067] Un compuesto proporcionado o una composición del mismo es adecuado como fungicida. Se distinguen por una extraordinaria eficacia contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos, incluidos los hongos del suelo, que se derivan especialmente de las clases de Plasmodiophoromycetes, Peronosporomycetes (syn. Oomycetes), Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes y Deuteromycetes (syn. Fungi imperfecti). Algunos son sistémicamente efectivos y se pueden usar en la protección de cultivos como fungicidas foliares, fungicidas para el tratamiento de semillas y fungicidas del suelo. Además, son adecuados para controlar hongos nocivos que, entre otros, se encuentran en la madera o en las raíces de las plantas.

10 [0068] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado o una composición del mismo es particularmente importante en el control de hongos fitopatógenos en diversas plantas cultivadas, tales como cereales, por ejemplo, trigo, centeno, cebada, triticale, avena o arroz; remolacha, por ejemplo, remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutas, como pepitas, frutas con hueso o frutas blandas, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, framboesas, moras o grosellas; plantas leguminosas, como lentejas, guisantes, alfalfa o soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza, aceitunas, girasoles, coco, granos de cacao, plantas de aceite de ricino, palmas de aceite, nueces molidas o semillas de soja; cucurbitáceas, como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra, como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos, como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras, como espinacas, lechuga, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, cucurbitáceas o pimentón; plantas lauráceas, como aguacates, canela o alcanfor; plantas de energía y materias primas, como maíz, soja, colza, caña de azúcar o aceite de palma; maíz; tabaco; nueces; café; té; plátanos; vides (uvas de mesa y vides de uva para jugo de uva); brincar; césped; plantas de caucho natural o plantas ornamentales y forestales, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o 20 árboles de hoja perenne, por ejemplo, coníferas; y en el material de propagación de plantas, como semillas, y el material de cultivo de estas plantas.

25 [0069] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado o composiciones del mismo se usa para controlar una multitud de hongos en cultivos de campo, como papas, remolacha azucarera, tabaco, trigo, centeno, cebada, avena, arroz, maíz, algodón, soja, colza, legumbres, girasoles, café o caña de azúcar; frutas; vides; ornamentales; o vegetales, como pepinos, tomates, frijoles o calabazas.

30 [0070] Se debe entender que el término "material de propagación de plantas" denota todas las partes generativas de la planta, como semillas y material vegetal vegetativo, como esquejes y tubérculos (por ejemplo, papas), que pueden usarse para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas, retoños, brotes y otras 35 partes de las plantas, incluidas las plántulas y las plantas jóvenes, que se van a trasplantar después de la germinación o después de emerger del suelo. Estas plantas jóvenes también pueden protegerse antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión o vertido.

40 [0071] En algunas formas de realización, el tratamiento de materiales de propagación de plantas con un compuesto proporcionado o composiciones del mismo se usa para controlar una multitud de hongos en cereales, tales como trigo, centeno, cebada y avena; arroz, maíz, algodón y soja.

45 [0072] El término "plantas cultivadas" debe entenderse que incluye plantas que han sido modificadas por reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, incluidos, entre otros, productos biotecnológicos agrícolas en el mercado o en desarrollo. Las plantas modificadas genéticamente son plantas cuyo material genético ha sido modificado de tal manera mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que, en circunstancias naturales, no puede obtenerse fácilmente mediante cruzamiento, mutaciones o recombinación natural. Normalmente, se han integrado uno o más genes en el material genético de una planta modificada genéticamente para mejorar ciertas propiedades de la planta. Dichas modificaciones genéticas también incluyen, pero no se limitan a la modificación postraduccional dirigida de proteínas, oligopéptidos o polipéptidos, por ejemplo, mediante glicosilación o adiciones de polímeros tales como fracciones preniladas, acetiladas o farnesiladas o fracciones PEG.

55 [0073] Las plantas que han sido modificadas por cultivo, mutagénesis o ingeniería genética, por ejemplo, se han vuelto tolerantes a aplicaciones de clases específicas de herbicidas, tales como inhibidores de hidroxifenilpiruvato dioxygenasa (HPPD); inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), tales como sulfonilureas (ver, por ejemplo, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) o imidazolinonas (ver, por ejemplo, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/002526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inhibidores de enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), tales como glifosato (véase, por ejemplo, el documento WO 92/00377); inhibidores de glutamina sintetasa (GS), tales como glufosinato (ver, por ejemplo, EP-A 242 236, EP-A 242 246) o herbicidas de oxinil (ver, por ejemplo, US 5,559,024) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Varias plantas cultivadas se han vuelto tolerantes a los herbicidas mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis), por ejemplo, la colza de verano Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemania) es tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo, imazamox. Se han utilizado métodos de ingeniería genética para hacer que las plantas cultivadas, como la soja, el algodón, el maíz, la remolacha y la colza, sean tolerantes a herbicidas como el glifosato y el glufosinato, algunos de los cuales están disponibles comercialmente con los nombres

comerciales RoundupReady® (tolerante al glifosato, Monsanto, EE. UU.) y LibertyLink® (tolerante al glufosinato, Bayer CropScience, Alemania).

[0074] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas, especialmente las conocidas del género bacteriano *Bacillus*, particularmente de *Bacillus thuringiensis*, tales como endotoxinas δ, por ejemplo Cry1A(b), Cry1A(c), Cry1F, Cry1F(a2), Cry11A(b), Cry11A, Cry11B(bi) o Cryθc; proteínas insecticidas vegetativas (VIP), por ejemplo, VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus spp.* o *Xenorhabdus spp.*; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas u otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de Streptomyces, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisantes o cebada; aglutininas; inhibidores de proteinasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores de patatinha, cistatina o papal; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroid oxidasa, ecdisteroide-IDP-glicosil-transferasa, colesterol oxidasa, inhibidores de ecdisona o HMG-CoA-reductasa; bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de canales de sodio o calcio; esterasa de hormona juvenil; receptores de hormonas diuréticas (receptores de helicoquinina); estilbeno sintasa, bibencil sintasa, quitinasas o glucanasas. En el contexto de la presente invención, estas proteínas o toxinas insecticidas deben entenderse expresamente también como pretoxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas o modificadas de otro modo. Las proteínas híbridas se caracterizan por una nueva combinación de dominios proteicos (véase, por ejemplo, el documento WO 02/015701). Otros ejemplos de tales toxinas o plantas genéticamente modificadas capaces de sintetizar tales toxinas se describen, por ejemplo, en EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 y WO 03/52073. Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Estas proteínas insecticidas contenidas en las plantas genéticamente modificadas imparten a las plantas que producen estas proteínas tolerancia a plagas dañinas de todos los grupos taxonómicos de artrópodos, especialmente a escarabajos (*Coleoptera*), insectos de dos alas (*Diptera*), polillas (*Lepidoptera*) y nematodos (*Nematoda*). Las plantas modificadas genéticamente capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas se describen, p. ej., están descritas en las publicaciones mencionadas anteriormente, y algunas de ellas están comercialmente disponibles, tales como YieldGard® (cultivares de maíz que producen la toxina Cry1Ab), YieldGard® Plus (cultivares de maíz que producen toxinas Cry1 Ab y Cry3Bb1), Starlink® (cultivares de maíz que producen la toxina Cry9c), Herculex® RW (cultivares de maíz que producen Cry34Ab1, Cry35Ab1 y la enzima fosfinotricina-N-acetiltransferasa [PAT]); NuCOTN® 33B (cultivares de algodón que producen la toxina Cry1 Ac), Bollgard® I (cultivares de algodón que producen la toxina Cry1Ac), Bollgard® II (cultivares de algodón que producen las toxinas Cry1Ac y Cry2Ab2); VIPCO® (cultivares de algodón que producen una toxina VIP); NewLeaf® (cultivares de patata que producen la toxina Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt 1 1 (p. ej., Agrisure® CB) y Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivares de maíz que producen la toxina Cry1Ab y la enzima PAT), MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivares de maíz que producen una versión modificada de la toxina Cry3A, cf. WO 03/018810), MON 863 de Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de maíz que producen la toxina Cry3Bb1), IPC 531 de Monsanto Europe SA, Bélgica (cultivos de algodón cultivares que producen una versión modificada de la toxina Cry1Ac) y 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Bélgica (cultivares de maíz que producen la toxina Cry1 F y la enzima PAT).

[0075] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la resistencia o tolerancia de esas plantas a patógenos bacterianos, virales o fúngicos. Ejemplos de tales proteínas son las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (proteínas PR, véase, por ejemplo, EP-A 392225), genes de resistencia a enfermedades de las plantas (por ejemplo, cultivares de patata, que expresan genes de resistencia que actúan contra *Phytophthora infestans* derivados de la flora silvestre mexicana, patata *Solanum bulbocastanum*) o T4-lisozima (p. ej., cultivares de patata capaces de sintetizar estas proteínas con una mayor resistencia frente a bacterias como *Erwinia amylovora*). Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

[0076] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la productividad (por ejemplo, producción de biomasa, rendimiento de grano, contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteína), tolerancia a sequía, salinidad u otros factores ambientales limitantes del crecimiento o tolerancia a plagas y patógenos fúngicos, bacterianos o virales de dichas plantas.

[0077] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, p. ej. cultivos oleaginosos que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga que promueven la salud o ácidos grasos omega-9 insaturados (por ejemplo, colza *Nexera*®, DOW Agro Sciences, Canadá).

[0078] Además, también están cubiertas las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la producción de materias primas, por ejemplo, papas que producen mayores cantidades de amilopectina (por ejemplo, patata *Amflora*®, BASF SE, Alemania).

[0079] Un compuesto proporcionado y sus composiciones son particularmente adecuados para controlar las siguientes enfermedades de las plantas:

- [0080]** *Albugo spp.* (roya blanca) en plantas ornamentales, hortalizas (p. ej., *A. Candida*) y girasoles (p. ej., *A. tragopogonis*); *Alternaria spp.* (mancha foliar por Alternaria) en hortalizas, colza (*A. brassicola* o *brassicae*), remolacha azucarera (*A. tenuis*), frutas, arroz, soja, patatas (p. ej., *A. solani* o *A. alternata*), tomates (p. ej., *A. solani* o *A. alternata*) y trigo; *Aphanomyces spp.* en remolacha azucarera y hortalizas; *Ascochyta spp.* en cereales y hortalizas, por ejemplo, *A. tritici* (*antracnosis*) en trigo y *A. hordei* en cebada; *Bipolaris* y *Drechslera spp.* (teleomorfo: *Cochliobolus spp.*), por ejemplo, tizón de la hoja del sur (*D. maydis*) o tizón de la hoja del norte (*B. zeicola*) en maíz, por ejemplo, mancha manchada (*B. sorokiniana*) en cereales y, por ejemplo, *B. oryzae* en arroz y céspedes; *Blumeria* (anteriormente *Erysiphe*) *graminis* (oídio) en cereales (p. ej., en trigo o cebada); *Botryotinia cinerea* (teleomorfo: *Botryotinia fuckeliana*: moho gris) en frutas y bayas (p. ej., fresas), verduras (p. ej., lechuga, zanahorias, apio y coles), colza, flores, vides, plantas forestales y trigo; *Bremia lactucae* (mildiú veloso) en lechuga; *Ceratocystis* (sin. *Ophiostoma*) *spp.* (podredumbre o marchitez) en árboles de hoja ancha y árboles de hoja perenne, por ejemplo, *C. ulmi* (enfermedad del olmo holandés) en olmos; *Cercospora spp.* (manchas foliares de *Cercospora*) en maíz (p. ej., mancha foliar gris: *C. zeaemaydis*), arroz, remolacha azucarera (p. ej., *C. beticola*), caña de azúcar, verduras, café, soja (p. ej., *C. sojina* o *C. kikuchii*) y arroz; *Cladosporium spp.* en tomates (por ejemplo, *C. fulvum*: moho de la hoja) y cereales, por ejemplo, *C. herbarum* (oreja negra) en trigo; *Claviceps purpurea* (ergot) en cereales; *Cochliobolus* (anamorfo: *Helminthosporium* de *Bipolaris*) *spp.* (manchas de las hojas) en maíz (*C. carbonum*), cereales (por ejemplo, *C. sativus*, anamorfo: *B. sorokiniana*) y arroz (por ejemplo, *C. miyabeanus*, anamorfo: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (teleomorfo: *Glomerella*) *spp.* (antracnosis) sobre algodón (p. ej., *C. gossypii*), maíz (p. ej., *C. graminicola*: pudrición del tallo por antracnosis), frutos rojos, patatas (p. ej., *C. coccodes*: punto negro), frijoles (p. ej., *C. lindemutianum*) y soja (p. ej., *C. truncatum* o *C. gloeosporioides*); *Corticium spp.*, por ejemplo, *C. sasakii* (tizón de la vaina) en el arroz; *Corynespora cassiicola* (manchas foliares) en soja y plantas ornamentales; *Cyclonium spp.*, por ejemplo, *C. oleaginum* en olivos; *Cilindrocarpon spp.* (por ejemplo, cancro de árboles frutales o declive de vid joven, teleomorfo: *Nectria* o *Neonectria spp.*) en árboles frutales, vides (por ejemplo, *C. liriodendri*, teleomorfo: *Neonectria liriodendri*. Enfermedad del pie negro) y plantas ornamentales; *Dematófora* (teleomorfo: *Rosellinia*) necatrix (podredumbre de raíz y tallo) en soja; *Diaporthe spp.*, por ejemplo, *D. phaseolorum* (marchitamiento fungico) en soja; *Drechslera* (sin. *Helminthosporium*, teleomorfo: *Pyrenophora*) *spp.* en maíz, cereales, tales como cebada (p. ej., *D. teres*, helmintosporiosis) y trigo (p. ej., *D. tritici-repentis*: mancha bronceada), arroz y césped; Esca (muerte regresiva, apoplejía) 25 en las vides, causada por *Formitiporia* (syn. *Phellinus*) *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeornoniella chlamydospora* (antes *Phaeoacremonium chlamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* y/o *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe spp.* en frutas pomáceas (*E. pyri*), frutos rojos (*E. veneta*: antracnosis) y vides (*E. ampelina*: antracnosis); *Entyloma oryzae* (carbón de la hoja) en arroz; *Epicoccum spp.* (moho negro) en el trigo; *Erysiphe spp.* (mildiú polvoroso) en remolacha azucarera (*E. betae*), hortalizas (p. ej., *E. pisi*), tales como cucurbitáceas (p. ej., *E. cichoracearum*), coles, colza (p. ej., *E. cruciferarum*); 30 *Eutypa lata* (Eutypa cancro o muerte regresiva, anamorfo: *Cytosporina lata*, syn. *Libertella blepharis*) en árboles frutales, vides y maderas ornamentales; *Exserohilum* (sin. *Helminthosporium*) *spp.* en maíz (por ejemplo, *E. turicum*); *Fusarium* (teleomorfo: *Gibberella*) *spp.* (marchitamiento, pudrición de la raíz o del tallo) en diversas plantas, como *F. graminearum* o *F. culmorum* (pudrición de la raíz, costra o tizón de la cabeza) en cereales (p. ej., trigo o cebada), *F. oxysporum* en tomates, *F. solani* en soja y *F. verticilliodes* en maíz; *Gaeumannomyces graminis* (para llevar) en cereales (p. ej., trigo o cebada) y maíz; *Giberella spp.* en cereales (por ejemplo, *G. zeae*) y arroz (por ejemplo, *G. fujikuroi*: enfermedad de Bakanae); *Glomerella cingulata* en vides, frutas pomáceas y otras plantas y *G. gossypii* en algodón; complejo de tinción de granos en arroz; *Guignardia bidwellii* (podredumbre negra) en vides; *Gimnosporangium spp.* en plantas rosáceas y enebros, por ejemplo, *G. sabinae* (roya) en peras; *Helminthosporium spp.* (sin. *Drechslera*, teleomorfo: *Cochliobolus*) en maíz, cereales y arroz; *Hemileia spp.*, por ejemplo, *H. vastatrix* (roya de la hoja del café) en el café; *Isariopsis clavigibbospora* (syn. *Cladosporium vitis*) en vides; *Macrophomina phaseolina* (syn. *phaseoli*) (podredumbre de raíz y tallo) en soja y algodón; *Microdochium* (syn. *Fusarium*) *nivale* (moho rosado de la nieve) en cereales (p. ej., trigo o cebada); *Microsphaera diffusa* (oídio) en soja; *Monilinia spp.*, por ejemplo, *M. laxa*, *M. fructicola* y *M. fructigena* (tizón de la floración y de las ramas, podredumbre parda) en frutas de hueso y otras plantas rosáceas; *Mycosphaerella spp.* en cereales, plátanos, frutas blandas y nueces molidas, como por ejemplo *M. graminicola* (anamorfo: *Septoria tritici*, mancha *Septoria*) en trigo o *M. fijiensis* (enfermedad de la Sigtoka negra) en plátanos; *Peronospora spp.* (mildiú veloso) en col (por ejemplo, *P. brassicae*), colza (por ejemplo, *P. parasitica*), cebollas (por ejemplo, *P. destructor*), tabaco (*P. tabacina*) y soja (por ejemplo, *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* y *P. meibomiae* (roya de la soja) en soja; *Phialophora spp.* por ejemplo, en vides (por ejemplo, *P. tracheiphila* y *P. tetraspora*) y soja (por ejemplo, *P. gregata*: podredumbre del tallo); *Phoma lingam* (podredumbre de la raíz y del tallo) en colza y col y *P. betae* (podredumbre de la raíz, mancha foliar y marchitamiento) en la remolacha azucarera; *Phomopsis spp.* en girasoles, vides (p. ej., *P. viticola*: mancha de la lata y de la hoja) y soja (p. ej., podredumbre del tallo: *P. phaseoli*, teleomorfo: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (manchas marrones) en maíz; *Phytophthora spp.* (marchitamiento, raíz, hoja, fruto y raíz del tallo) en diversas plantas, como pimentón y cucurbitáceas (p. ej., *P. capsici*), soja (p. ej., *P. megasperma*, syn. *P. sojae*), patatas y tomates (p. ej., *P. infestans*: tizón tardío) y árboles de hoja ancha (p. ej., *P. ramorum*: muerte súbita del roble); *Plasmiodiophora brassicae* (raíz de club) en col, colza, rábano y otras plantas; *Plasmopara spp.*, por ejemplo, *P. viticola* (mildiú veloso de la vid) en vides y *P. halstedii* en girasoles; *Podosphaera spp.* (mildiú polvoroso) en plantas rosáceas, lúpulo, pepita y frutos rojos, p. ej., *P. leucotricha* en manzanas; *Polymyxa spp.*, por ejemplo, en cereales, como la cebada y el trigo (*P. graminis*) y la remolacha azucarera (*P. betae*) y, por lo tanto, transmiten enfermedades virales; *Pseudocercosporella herpotrichoides* (mancha ocular, teleomorfo: *Tapesia yallundae*) en cereales, por ejemplo, trigo o cebada; *Pseudoperonospora* (mildiú veloso) en varias plantas, por ejemplo, *P. cubensis* en cucurbitáceas o *P. humili* en lúpulo; *Pseudopezicula tracheiphila* (enfermedad del fuego rojo o, rotbrenner, anamorfo: *Phialophora*) en vides; *Puccinia spp.* (roya) en varias plantas, por

ejemplo, *P. triticina* (roya marrón o de la hoja), *P. striiformis* (roya rayada o amarilla), *P. hordei* (roya enana), *P. graminis* (roya del tallo o negra) o *P. recondita* (roya parda o de la hoja) en cereales, como por ejemplo, trigo, cebada o centeno, y espárragos (por ejemplo, *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorfo: *Drechslera tritici-repentis* (mancha bronceada) en trigo o *P. feres* (mancha neta) en cebada; *Pyricularia spp.*, por ejemplo, *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, añublo del arroz) sobre arroz y *P. grisea* sobre césped y cereales; *Pythium spp.* (marchitamiento fungico) en césped, arroz, maíz, trigo, algodón, colza, girasoles, soja, remolacha azucarera, verduras y varias otras plantas (por ejemplo, *P. ultimum* o *P. aphanidermatum*); *Ramularia spp.*, por ejemplo, *R. collo-cygni* (manchas foliares de Ramularia, manchas foliares fisiológicas) en cebada y *R. beticola* en remolacha azucarera; *Rhizoctonia spp.* en algodón, arroz, papas, césped, maíz, colza, papas, remolacha azucarera, vegetales y varias otras plantas, por ejemplo, *R. solani* (podredumbre de raíz y tallo) en soya, *R. solani* (tizón de la vaina) en arroz o *R. cerealis* (Tizón primaveral por Rhizoctonia) en trigo o cebada; *Rhizopus stolonifer* (moho negro, pudrición blanda) en fresas, zanahorias, repollo, vides y tomates; *Rhynchosporium secalis* (escaldado) en cebada, centeno y triticale; *Sarocladium oryzae* y *S. attenuatum* (podredumbre de la vaina) en el arroz; *Sclerotinia spp.* (podredumbre del tallo o moho blanco) en vegetales y cultivos de campo, tales como colza, girasoles (p. ej., *S. sclerotiorum*) y soja (p. ej., *S. rolfsii* o *S. sclerotiorum*); *Septoria spp.* en varias plantas, por ejemplo, *S. glicinas* (mancha marrón) en soja, *S. tritici* (mancha de Septoria) en trigo y *S. (syn. Stagonospora) nodorum* (mancha de Stagonospora) en cereales; *Uncinula* (sin. *Erysiphe*) *necator* (mildiu polvoroso, anamorfo: *Oidium tuckeri*) en vides; *Setosphaeria spp.* (tizón de la hoja) en maíz (por ejemplo, *S. turicum*, syn. *Helminthosporium turicum*) y césped; *Sphaelotheca spp.* (carbón) en maíz, (por ejemplo, *S. miliaria*: carbón de cabeza), sorgo y caña de azúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (óidio) en cucurbitáceas; *Spongospora subterranea* (sarna polvorienta) en papas y, por lo tanto, transmite enfermedades virales; *Stagonospora spp.* en cereales, por ejemplo, *S. nodorum* (*Stagonospora blotch*, teleomorfo: *Leptosphaeria* [syn. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) en trigo; *Synchytrium endobioticum* en patatas (enfermedad verrugosa de la patata); *Taphrina spp.*, por ejemplo, *T. deformans* (enfermedad del enrollamiento de la hoja) en melocotones y *T. pruni* (bolsillo de ciruela) en ciruelas; *Thielaviopsis spp.* (podredumbre negra de la raíz) en tabaco, frutas pomáceas, hortalizas, soja y algodón, p. ej., *T. basicola* (syn. *Chalara elegans*); *Tilletia spp.* (carbón común o carbón pestoso) en cereales, como p. ej. *T. tritici* (sinónimo de *T. caries*, carbón del trigo) y *T. controversa* (carbón enano) en el trigo; *Typhula incarnata* (moho gris de la nieve) en cebada o trigo; *Urocystis spp.*, por ejemplo, *U. occulta* (carbón del tallo) en centeno; *Uromyces spp.* (roya) en vegetales, tales como frijoles (p. ej., *U. appendiculatus*, syn. *U. phaseoli*) y remolacha azucarera (p. ej., *U. betae*); *Ustilago spp.* (carbón suelto) en cereales (p. ej., *U. nuda* y *U. avaenae*), maíz (por ejemplo, *U. maydis*: carbón de maíz) y caña de azúcar; *Venturia spp.* (roña) en manzanas (por ejemplo, *V. inaequalis*) y peras; y *Verticillium spp.* (marchitamiento) en diversas plantas, como frutas y plantas ornamentales, vides, frutas blandas, hortalizas y cultivos de campo, por ejemplo, *V. dahliae* en fresas, colza, patatas y tomates.

[0081] Un compuesto proporcionado o composiciones del mismo también es adecuado para controlar hongos dañinos en la protección de productos almacenados o cosecha y en la protección de materiales. El término "protección de materiales" debe entenderse para denotar la protección de materiales técnicos y no vivos, tales como adhesivos, colas, madera, papel y cartón, textiles, cuero, dispersiones de pintura, plásticos, lubricantes refrigerantes, fibras o tejidos, contra la infestación y destrucción por microorganismos nocivos, como hongos y bacterias. En cuanto a la protección de la madera y otros materiales, se presta especial atención a los siguientes hongos nocivos: Ascomycetes tales como *Ophiostoma spp.*, *Ceratocystis spp.*, *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma spp.*, *Chaetomium spp.*, *Humicola spp.*, *Petriella spp.*, *Trichurus spp.*; Basidiomicetos tales como *Coniophora spp.*, *Coriolus spp.*, *Gloeophyllum spp.*, *Lentinus spp.*, *Pleurotus spp.*, *Poria spp.*, *Serpula spp.* y *Tyromyces spp.*, Deuteromycetes tales como *Aspergillus spp.*, *Cladosporium spp.*, *Penicillium spp.*, *Trichorma spp.*, *Alternaria spp.*, *Paecilomyces spp.* y Zygomycetes tales como *Mucor spp.*, y además en la protección de los productos almacenados y la cosecha destacan las siguientes levaduras: *Candida spp.* y *Saccharomyces cerevisiae*.

[0082] Un compuesto proporcionado o composiciones del mismo pueden usarse para mejorar la salud de una planta. La invención también se refiere a un método para mejorar la salud de las plantas mediante el tratamiento de una planta, su material de propagación y/o el lugar donde crece o crecerá la planta con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado o una composición del mismo.

[0083] Debe entenderse que el término "salud de las plantas" denota una condición de la planta y/o sus productos que está determinada por varios indicadores solos o en combinación entre sí, como el rendimiento (p. ej., mayor biomasa y/o mayor contenido de ingredientes valiosos), vigor de la planta (p. ej., crecimiento mejorado de la planta y/o hojas más verdes ("efecto verde")), calidad (p. ej., contenido o composición mejorados de ciertos ingredientes) y tolerancia al estrés abiótico y/o biótico. Los indicadores identificados anteriormente para el estado de salud de una planta pueden ser interdependientes o pueden resultar unos de otros.

[0084] Un compuesto proporcionado puede estar presente en diferentes modificaciones cristalinas cuya actividad biológica puede diferir. Son igualmente objeto de la presente invención.

[0085] Un compuesto proporcionado se emplea como tal o en forma de una composición tratando los hongos o las plantas, los materiales de propagación de plantas, tales como semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones a proteger del ataque de hongos con una cantidad eficaz como fungicida de las sustancias activas. La aplicación se puede realizar tanto antes como después de la infección de las plantas, materiales de propagación de plantas, tales como semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones por los hongos.

[0086] Los materiales de propagación de plantas se pueden tratar con un compuesto proporcionado o una composición

del mismo que comprende al menos un compuesto proporcionado de forma profiláctica antes o durante la plantación o el trasplante.

5 [0087] La invención también se refiere a composiciones agroquímicas que comprenden un disolvente o vehículo sólido y al menos un compuesto proporcionado y al uso para controlar hongos dañinos.

10 [0088] Una composición agroquímica comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto proporcionado. El término "cantidad eficaz" indica una cantidad de un compuesto proporcionado o composición del mismo, que es suficiente para controlar hongos dañinos en plantas cultivadas o en la protección de materiales y que no da como resultado un daño sustancial a las plantas tratadas. Tal cantidad puede variar en un amplio rango y depende de varios factores, tales como las especies fúngicas a controlar, la planta o material cultivado tratado, las condiciones climáticas y el compuesto específico utilizado.

15 [0089] Un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede convertirse en tipos habituales de composiciones agroquímicas, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y gránulos. El tipo de composición depende del propósito particular previsto; en cada caso, debe asegurar una distribución fina y uniforme del compuesto proporcionado.

20 [0090] Ejemplos de tipos de composición son suspensiones (SC, OD, FS), concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW, EO, ES), pastas, pastillas, polvos o polvos humectables (WP, SP, SS, WS, DP, DS) o gránulos (GR, FG, GG, MG), que pueden ser solubles en agua o humectables, así como formulaciones en gel para el tratamiento de materiales de propagación vegetal como semillas (GF).

25 [0091] Normalmente, los tipos de composición (por ejemplo, SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) se emplean diluidos. Los tipos de composición como DP, DS, GR, FG, GG y MG generalmente se usan sin diluir.

30 [0092] Las composiciones se preparan de manera conocida (ver US 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Manual, 4.^a edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1963, págs. 8-57 y siguientes, WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 52,095 US 3.299.566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, Nueva York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8.^a edición, Blackwell Scientific, Oxford, 1989) y Mollet, H. y Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

35 [0093] Las composiciones agroquímicas también pueden contener auxiliares habituales en las composiciones agroquímicas. Los auxiliares utilizados dependen de la forma de aplicación particular y la sustancia activa, respectivamente.

40 [0094] Los ejemplos de auxiliares adecuados son disolventes, soportes sólidos, dispersantes o emulsionantes (como otros solubilizantes, coloides protectores, tensioactivos y agentes adhesivos), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, dado el caso. colorantes y agentes de pegajosidad o aglutinantes (por ejemplo, para formulaciones de tratamiento de semillas). Disolventes adecuados son agua, disolventes orgánicos como fracciones de aceite mineral de punto de ebullición medio a alto, como queroseno o gasóleo, además aceites de alquitran de hulla y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cílicos y aromáticos, p. ej. tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus derivados, alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y ciclohexanol, glicoles, cetonas como ciclohexanona y gammabutirrolactona, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos y disolventes fuertemente polares, por ejemplo, aminas como N-metilpirrolidona.

50 [0095] Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como silicatos, geles de sílice, talco, caolines, piedra caliza, cal, tiza, bole, loess, arcillas, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, como harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.

55 [0096] Los tensioactivos adecuados (adyuvantes, humectantes, agentes de pegajosidad, dispersantes o emulsionantes) son sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido ligninsulfónico (tipos Borresperse®, Borregard, Noruega), ácido fenolsulfónico, ácido naftalenosulfónico (Morwet®, Akzo Nobel, EE. UU.), ácido dibutilnaftalenosulfónico (tipos Nekal®, BASF, Alemania) y ácidos grasos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsulfatos, lauriléter sulfatos, alcoholes grasos sulfatos y hexa-, heptasulfatos sulfatados y octadecanolatos, éteres de glicol de alcoholes grasos sulfatados, además de condensados de naftaleno o de ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, éter de octilfenilo de polioxietileno, éter de isoocitilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, éteres de alquilfenilpoliglicol, éter de tributilfenilpoliglicol, éter de triestearilfenilpoliglicol, alcoholes alquilarílicos de poliéter, alcoholes y alcoholes grasos/condensados de óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, polioxo éteres alquílicos de etileno, polioxipropileno etoxilado, alcohol laurílico poliglicol éter acetal, ésteres de sorbitol, licores y proteínas de desecho de sulfito de lignina, proteínas desnaturizadas, polisacáridos (p. ej., metilcelulosa), almidones modificados hidrofóbicamente, alcoholes polivinílicos (tipos Mowiol®, Clariant, Suiza), policarboxilatos (tipos Sokolan®, BASF, Alemania), polialcoxilatos, polivinilaminas (tipos Lupasol®, BASF, Alemania), polivinilpirrolidona y sus copolímeros.

- [0097] Los ejemplos de espesantes (es decir, compuestos que imparten una fluidez modificada a las composiciones, es decir, alta viscosidad en condiciones estáticas y baja viscosidad durante la agitación) son polisacáridos y arcillas orgánicas e inorgánicas como la goma xantana (Kelzan®, CP Kelco, EE. UU.), Rhodopol® 23 (Rhodia, Francia), Veegum® (RT. 5 Vanderbilt, EE. UU.) o Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, EE. UU.).
- [0098] Se pueden añadir bactericidas para la conservación y estabilización de la composición. Ejemplos de bactericidas adecuados son los basados en diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal (Proxel® de ICI o Acticide®RS de Thor Chemie 10 y Kathon®MK de Rohm & Haas) y derivados de isotiazolinona como alquilisotiazolinonas y benzisotiazolinonas (Acticide® MBS de Thor Chemie).
- [0099] Los ejemplos de agentes anticongelantes adecuados son etilenglicol, propilenglicol, urea y glicerina.
- [0100] Los ejemplos de agentes antiespumantes son emulsiones de silicona (como, por ejemplo, Silikon® SRE, Wacker, 15 Alemania o Rhodorsil®, Rhodia, Francia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, compuestos fluoroorgánicos y mezclas de los mismos.
- [0101] Los colorantes adecuados son pigmentos de baja solubilidad en agua y tintes solubles en agua. Ejemplos a mencionar y las designaciones rodamina B, Cl pigmento rojo 112, Cl disolvente rojo 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 20 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 13, pigmento rojo 112, pigmento rojo 48:2, pigmento rojo 48:1, pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 53:1, pigmento naranja 43, pigmento naranja 34, pigmento naranja 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento blanco 6, pigmento marrón 25, violeta básica 10, violeta básica 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108.
- [0102] Los ejemplos de agentes de pegajosidad o aglutinantes son polivinilpirrolidonas, polivinilacetatos, alcoholes polivinílicos y éteres de celulosa (Tylose®, Shin-Etsu, Japón).
- [0103] Los polvos, materiales para esparcir y polvos pueden prepararse mezclando o moliendo simultáneamente un compuesto previsto y, dado el caso, otras sustancias activas, con al menos un vehículo sólido.
- [0104] Los gránulos, por ejemplo gránulos revestidos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar uniendo las sustancias activas a vehículos sólidos. Ejemplos de soportes sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla adherente, piedra caliza, cal, tiza, tronco, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, como harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.
- [0105] Los ejemplos de tipos de composición incluyen, pero no se limitan a: 1. Tipos de composición para dilución con agua, i) Concentrados solubles en agua (SL, LS): 10 partes en peso de un compuesto proporcionado se disuelven en 90 partes por peso de agua o en un solvente soluble en agua. Como alternativa, se añaden agentes humectantes u otros auxiliares. El principio activo se disuelve al diluirse con agua. De esta forma se obtiene una composición que tiene un contenido del 10% en peso de sustancia activa. ii) Concentrados dispersables (DC): 20 partes en peso de un compuesto proporcionado se disuelven en 70 partes en peso de ciclohexanona con la adición de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo, polivinilpirrolidona. La dilución con agua da una dispersión. El contenido de sustancia activa es del 20% en peso. iii) Concentrados emulsionables (EC): 15 partes en peso de un compuesto proporcionado se disuelven en 75 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). La dilución con agua da una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 15% en peso. 40 iv) Emulsiones (EW, EO, ES): Se disuelven 25 partes en peso de un compuesto proporcionado en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). Esta mezcla se introduce en 30 partes en peso de agua por medio de una máquina emulsionadora (Ultraturrax) y se lleva a una emulsión homogénea. La dilución con agua da una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 25% en peso. v) Suspensiones (SC, OD, FS): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso de un compuesto proporcionado con la adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y 70 partes en peso de agua o un solvente orgánico para dar una fina suspensión de sustancia activa. La dilución con agua da una suspensión estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa en la composición es del 20% en peso. vi) 45 Gránulos dispersables en agua y gránulos solubles en agua (WG, SG) 50 partes en peso de un compuesto proporcionado se muelen finamente con la adición de 50 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y se preparan como gránulos dispersables en agua o solubles en agua por medio de aparatos técnicos (por ejemplo, extrusión, torre de pulverización, lecho fluidizado). La dilución con agua da una dispersión o solución estable de la sustancia activa. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 50% en peso. vii) Polvos dispersables en agua y polvos solubles en agua (WP, SP, SS, WS) Se muelen 75 partes en peso de un compuesto proporcionado en un molino de rotor-estator con la adición de 25 partes en peso de dispersantes, agentes humectantes y sílice gel. La dilución con agua da una dispersión o solución estable de la sustancia activa. El contenido de principio activo de la composición es del 75% en peso. viii) Gel (GF): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso de un compuesto proporcionado con la 50

adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de un agente gelificante humectante y 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico para dar una suspensión fina de la sustancia activa. La dilución con agua da una suspensión estable de la sustancia activa, con lo que se obtiene una composición con un 20% (p/p) de sustancia activa.

- 5 [0106] 2. Tipos de composición a aplicar sin diluir: ix) Polvos espolvoreables (DP, DS): 5 partes en peso de un compuesto proporcionado se muelen finamente y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto da una composición espolvoreable con un contenido de sustancia activa del 5% en peso. x) Gránulos (GR, FG, GG, MG): 10 0,5 partes en peso de un compuesto proporcionado se muelen finamente y se asocian con 99,5 partes en peso de soportes. Los métodos actuales son la extrusión, el secado por aspersión o el lecho fluidizado. Esto da granulados para aplicar sin diluir con un contenido de sustancia activa de 0,5% en peso. xi) Soluciones ULV (UL) Se disuelven 10 partes en peso de un compuesto proporcionado en 90 partes en peso de un disolvente orgánico, por ejemplo, xileno. Esto da una composición para aplicar sin diluir que tiene un contenido de sustancia activa del 10% en peso.

15 [0107] Las composiciones agroquímicas comprenden generalmente entre 0,01 y 95%, preferiblemente entre 0,1 y 90%, lo más preferiblemente entre 0,5 y 90%, en peso de sustancia activa. Las sustancias activas se emplean con una pureza de 90 % a 100 %, preferentemente de 95 % a 100 % (según el espectro de RMN).

20 [0108] Concentrados solubles en agua (LS), concentrados fluidos (FS), polvos para tratamiento en seco (DS), polvos dispersables en agua para tratamiento en suspensión (WS), polvos solubles en agua (SS), emulsiones (ES) concentrados emulsionables (EC) y geles (GF) se emplean normalmente para el tratamiento de materiales de propagación de plantas, particularmente semillas. Estas composiciones se pueden aplicar a materiales de propagación de plantas, particularmente semillas, diluidas o sin diluir. Las composiciones en cuestión dan, después de diluciones de dos a diez veces, 25 concentraciones de sustancia activa de 0,01 a 60 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 40 % en peso, en las preparaciones listas para usar. La aplicación se puede realizar antes o durante la siembra. Los métodos para aplicar o tratar un compuesto agroquímico proporcionado o una composición del mismo sobre material de propagación de plantas, 30 especialmente semillas, son conocidos en la técnica e incluyen métodos de preparación, revestimiento, granulación, espolvoreado, remojo y aplicación en surcos del material de propagación. En una forma de realización preferida, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se aplica sobre el material de propagación de la planta mediante un método tal que no se induce la germinación, por ejemplo, mediante tratamiento de semillas, granulación, recubrimiento y espolvoreado.

35 [0109] En una forma de realización preferida, se usa una composición de tipo suspensión (FS) para el tratamiento de semillas. Normalmente, una composición de FS puede comprender de 1 a 800 g/l de sustancia activa, de 1 a 200 g/l de tensioactivo, de 0 a 200 g/l de agente anticongelante, de 0 a 400 g/l de aglutinante, de 0 a 200 g/l de un pigmento y hasta 1 litro de un disolvente, preferiblemente agua.

40 [0110] Las sustancias activas pueden utilizarse como tales o en forma de sus composiciones, por ejemplo, en forma de soluciones, polvos, suspensiones, dispersiones, emulsiones, dispersiones, pastas, productos espolvoreables, materiales para untar o granulados directamente pulverizables. mediante pulverización, atomización, espolvoreado, esparcido, cepillado, inmersión o vertido. Los formularios de solicitud dependen totalmente de los fines previstos; se pretende asegurar en cada caso la distribución más fina posible de las sustancias activas según la invención. Las formas de aplicación acuosas se pueden preparar a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos humectables (polvos pulverizables, dispersiones de aceite) mediante la adición de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones de aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, pueden homogeneizarse en agua por medio de 45 un humectante, un agente de pegajosidad, un dispersante o un emulsionante. Alternativamente, es posible preparar concentrados compuestos de sustancia activa, agente humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante y, dado el caso, disolvente o aceite, y tales concentrados son adecuados para diluir con agua.

50 [0111] Las concentraciones de sustancia activa en las preparaciones listas para usar pueden variar dentro de un rango relativamente amplio. rangos. En general, son de 0,0001 a 10%, preferiblemente de 0,001 a 1% en peso de sustancia activa.

55 [0112] Las sustancias activas también se pueden utilizar con éxito en el proceso de ultra bajo volumen (ULV), pudiendo aplicarse composiciones que comprenden más del 95% en peso de sustancia activa, o incluso aplicar la sustancia activa sin aditivos.

60 [0113] Cuando se emplea en la protección de plantas, las cantidades de sustancias activas aplicadas son, dependiendo del tipo de efecto deseado, de 0,001 a 2 kg por ha, preferiblemente de 0,005 a 2 kg por ha, más preferiblemente de 0,05 a 0,9 kg por ha, en particular de 0,1 a 0,75 kg por ha.

65 [0114] En el tratamiento de materiales de propagación de plantas tales como semillas, por ejemplo, espolvoreando, cubriendo o empapando semillas, cantidades de sustancia activa de 0,1 a 1000 g, preferiblemente de 1 a 1000 g, más preferiblemente de 1 a 100 g y lo más preferiblemente generalmente se requieren de 5 a 100 g, por 100 kilogramos de material de propagación de plantas (preferiblemente semillas).

[0115] Cuando se utiliza en la protección de materiales o productos almacenados, la cantidad de sustancia activa aplicada

depende del tipo de área de aplicación y del efecto deseado. Las cantidades habitualmente aplicadas en la protección de materiales son, por ejemplo, de 0,001 g a 2 kg, preferiblemente de 0,005 g a 1 kg, de sustancia activa por metro cúbico de material tratado.

- 5 [0116] A las sustancias activas o las composiciones que las contienen pueden adicionarse varios tipos de aceites, humectantes, coadyuvantes, herbicidas, bactericidas, otros fungicidas y/o pesticidas, dado el caso hasta inmediatamente antes de su uso (tank mix). Estos agentes se pueden mezclar con las composiciones según la invención en una relación en peso de 1:100 a 100:1, preferiblemente de 1:10 a 10:1.
- 10 [0117] Los adyuvantes que pueden usarse son en particular polisiloxanos orgánicos modificados tales como Break Thru S 240®; alcoxilatos de alcohol tales como Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® y Lutensol ON 30®; polímeros de bloque EO/PO, por ejemplo, Pluronic RPE 2035® y Genapol B®; etoxilatos de alcohol tales como Lutensol XP 80®, y dioctilsulfosuccinato de sodio tal como Leophen RA®.
- 15 [0118] Las composiciones de acuerdo con la invención, en la forma de uso como fungicidas, también pueden estar presentes junto con otras sustancias activas, por ejemplo, con pesticidas, reguladores del crecimiento, fungicidas o también con fertilizantes, como premezcla o, dado el caso, no hasta inmediatamente antes de su uso (mezcla de tanque). El pesticida puede ser, por ejemplo, un insecticida, un fungicida, un herbicida o un nematicida adicional. La composición también puede comprender una o más sustancias activas adicionales, incluidos agentes de control biológico, extractos 20 microbianos, productos naturales, activadores del crecimiento vegetal y/o agentes de defensa vegetal.
- 25 [0119] La mezcla de un compuesto proporcionado o composiciones del mismo en la forma de uso como fungicidas con otros fungicidas da como resultado en muchos casos la obtención de una expansión del espectro fungicida de actividad o la prevención del desarrollo de resistencia a fungicidas. Además, en muchos casos se obtienen efectos sinérgicos.
- [0120] La siguiente lista de sustancias activas, junto con las cuales se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención, pretende ilustrar las posibles combinaciones pero no las limita:
- 30 A) estrobilurinas azoxistrobina, cumoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, enoxastrobina, fenaminstrobina, fluoxastrobina, flufenoxistrobina, kresoxim-metilo, mandestrobina, metominostrobina, orysastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, pirametostrobina, piraoxistrobina, pribencarb, trifloxistrobina, 2-(2-(6-(3-cloro-2-metil-fenoxy)-5-fluoropirimidin-4-iloxi)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida, ácido 3-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboximido)sulfanilmetyl)-fenil)-acrílico éster metílico, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxyimino)etil]bencil)carbamato de metilo y 2-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-alilidenaminooximetil)-fenil)-2-metoxiimino-N-metilacetamida;
- 35 B) carboxamidas y carboxanilidas: benalaxil, benalaxil-M, benodanil, benzovindiflupir, bixafen, boscalid, carboxin, fenfuram, fenchexamid, fluindapir, flutolanil, fluxapyroxad, furametpir, isopyrazam, isotianil, kiralaxil, mepronil, metalaxil, metalaxil-M (mefenoxam), ofurace, oxadixil, oxicarboxin, oxatiapiprolin, penflufen, pentiopirad, pidiflumetofen, sedaxano, tecloftalam, tifluzamida, tiadinil, 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxanilida, 2- cloro-N-(1,1,3-trimetil-indan-4-il)-nicotinamida, N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il))-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-trifluorometiltiobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2-(1,3-dimetil-butil)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida y N-(2-(1,3,3-trimetil-butil)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida; morfolidos carboxílicos: dimetomorfo, flumorfo, pirimorfo; amidas de ácido benzoico: flumetover, fluopicolida, fluopiram, zoxamida, N-(3-etyl-3,5,5-trimetilciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida; otras carboxamidas: carpropamida, diclomet, mandiproamida, oxitetraciclina, siltfam y amida del ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico;
- 40 C) azoles y triazoles: ametoctradina, azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, flutriazol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, oxpoconazol, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, proticonazol, simeconazol, tebuconazol, tetaconazol, triadimenol, triadimenol, triticonazol, unicronazol, 1-(4-cloro-fenil)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-cicloheptanol; imidazoles: ciazofamid, imazalil, pefurazoato, prochloraz, triflumizol; bencimidazoles: benomilo, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol; - otros: etaboxam, etridiazol, himexazol y 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoxazol-5-il]-2-prop-2-iniloxi acetamida;
- 45 D) compuestos heterocílicos piridinas: fluazinam, pirifeno, triclopiricarb, 3-[5-(4-cloro-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 3-[5-(4-metil-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 2,3,5,6-tetra-cloro-4-metanosulfonil-piridina, 3,4,5-tricloropiridina-2,6-di-carbonitrilo, N-(1-(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-etyl)-2,4-dicloronicotinamida, N-[5-bromo-3-cloro-piridin-2-il]-metil]-2,4-dicloro-nicotinamida; pirimidinas: bupirimato, ciprodinil, diflumetorim, fenarimol, ferimzone, mepanipirina, nitrapirina, nuarimol, pirimetanil; piperazinas: triforina; pirroles: fenpiclonil, fludioxonol; morfolinas: aldimor, dodemorf, acetato de dodemorf, fenpropimorf, tridemorf; piperidinas: fenpropidina; - dicarboximidas: fluoroimida, iprodiona, procimidona, vinclozolina; - heterociclos de 5 miembros no aromáticos: famoxadona, fenamidona, flutianil, octilinona, probenazol, ácido 5-amino-2-isopropil-3-oxo-4-orto-tolil-2,3-dihidro-pirazol-1-carbotioico éster S-álico; otros: acibenzolar-S-metil, amisulbrom, anilazina, blasticidina-S, captafol, captan, chinometionato, dazomet, debacarb, diclomezina, difenzoquat, difenzoquatmetilsulfato, fenoxanil, Folpet, ácido oxolínico, piperalina, proquinazid, piroquilon, quinoxifeno, triazóxido, triciclavol, 2-butoxi-6-yodo-3-propilcromen-4-ona, 5-cloro-1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-bencimidazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5-etyl-6-octil-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 E) carbamatos tio y ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metam, metasulfocarb, metasulfocarb, metiram, propineb, protiocarb, tiram, zineb, ziram; carbamatos: bentivalicarb, dietofencarb, iprovalicarb, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, valifenal y ácido N-(1-(1-(4-ciano-fenil)etanosulfonil)-but-2-il)carbámico-(4-fluorofenil) éster;

F) otras sustancias activas - guanidinas: guanidina, dodina, base libre de dodina, guazatina, acetato de guazatina, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilito) de iminoctadina; -antibióticos: kasugamicina, hidrocloruro de kasugamicina hidratado, estreptomicina, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenilo: binapacril, dinobutón, dinocap, nitralisopropilo, tecnaceno, compuestos organometálicos: sales de fentina, tales como acetato de fentina, cloruro de fentina o hidróxido de fentina; - compuestos de heterociclico que contienen azufre: ditianona, isoprotiolano; compuestos organofosforados: edifenfos, fosetyl, fosetyl-aluminio, iproben-fos, ácido fosforoso y sus sales, pirazofos, tolclofos-metil; compuestos organoclorados: clorotalonil, diclofluanida, diclorofeno, flusulfamida, hexaclorobenceno, pencycuron, pentaclorofenol y sus sales, ftalida, quintozeno, tiofanato, tiofanato-metilo, tolifluanida, N-(4-cloro-2-nitro-fenil)-N-etyl-4-metil-bencenosulfonamida; sustancias activas inorgánicas: caldo bordelés, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato básico de cobre, azufre; bifenilo, bronopol, cifaxenamida, cimoxanilo, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxina-cobre, prohexadiona cálcica, espiroxamina, tolifluanida, N-(ciclopropilmethoxiimino-(6-difluoro-metoxi-2,3-difluoro-fenil)-metil)-2-fenilacetamida, N'-(4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etyl-N-metilformamidina, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etyl-N-metil formamidina, N'-(2-metil-5-trifluorometil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etyl-N-metilformamidina, N'-(5-difluorometil-2-metil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etyl-N-metilformamidina, ácido 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida, ácido 2-{1-[2-(5-metil-S-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil-piperidina-1-l-tiazol-carboxílico metil-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amida, ácido acético éster 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il éster 6-terc-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-il del ácido metoxiacético.

G) reguladores del crecimiento ácido abscísico, amidocloro, ancytidol, 6-bencilaminopurina, brasinólido, butralina, clormecuat (cloruro de clormecuato), cloruro de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetipina, 2,6-dimetilpuridina, etefón, flumetralina, fiuprimidol, flutiacet, forclorfenurón, ácido giberélico, inabenfida, ácido indol-3-acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepiquat (cloruro de mepiquat), ácido naftalenoacético, N-6-benciladenina, paclobutrazol, prohexadiona (prohexadiona cálcica), prohidrojasmón, tidiazurón, triapentenol, tributilo fosforotriato, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, trinexapac-etilo y uniconazol;

H) herbicidas - acetamidas: acetocloro, alacloro, butacloro, dimetaclor, dimetenamida, flufenacet, mefenacet, metolacloro, metazacloro, napropamida, naproanilida, petoxamida, pretilacloro, propacloro, tenilcloro; - derivados de aminoácidos: bilanafos, glifosato, glufosinato, sulfosato; - ariloxifenoxipropionatos: clorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, diclofop, cyhalofop-butyl, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, kuicaoxi, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P-tefuril, trifop; - bipiridilos: diquat, paraquat; - (tio)carbamatos: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarb, molinato, orbencarb, fenmedifam, prosulfocarb, piributicarb, tiobencarb, trialato; - ciclohexanodionas: aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxdim, pinoxaden; profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxidim; - dinitroanilinas: benfluralina, etalturalina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, trifluralina; - éteres de difenilo: acifluorfeno, aclonifeno, bifenoxy, diclofop, etoxifeno, fomesafeno, lactofeno, oxifluorfeno; - hidroxibenzonitrilos: bomoxinil, diclobenil, ioxinil; - imidazolinonas: imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazetapir; - ácidos fenoxiacéticos: clomeprop, ácido 2,4-diclorofenoxyacético (2,4-D), 2,4-DB, diclorprop, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, Mecoprop; pirazinas: cloridazón, flufenipir-etilo, flutiacet, niflurazon, piridato; - piridinas: aminopiralid, clopiralid, diflufenican, ditiopir, fluridona, fluroxipir, picloram, picolinafen, tiazopir, triclopir; - sulfonilureas: amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron-etil, clorsulfuron, cinosulfuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupyrifuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, iodosulfuron, mesosulfuron, metaxasulfuron-metil, nicosulfuron, promisulfuron, oprimisulfuron pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, trifloxisulfuron, triflusulfuron, tritosulfuron, 1-((2-cloro-6-propil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)sulfonil)-3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)urea; - triazinas: ametrina, atrazina, cianazina, dimetametrina, etiozina, hexazinona, metamitron, metribuzina, prometrina, simazina, terbutilazina, terbutrina, triaziflam; - ureas: clorotolurón, daimuron, diuron, fluometuron, isoproturon, linuron, metabenziazuron, tebuthiuron; - otros inhibidores de la acetolactato sintasa: bispiribac-sodio, cloransulam-metil, diclosulam, florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metosulam, orto-sulfamuron, penoxsulam, propoxicarbazona, pirambenz-propil, piribenzoxim, pyrimidal, piriminobac-metil, pirimisulfan, piritiobac, piroxasulfona, piroxsulam; - otros: amicarbazona, aminotriazol, anilofos, beflubutamid, benzazolin, bencarbazona, benfluressate, benzofenap, bentazona, benzobiciclon, bromacil, bromobutida, butafenacil, butamifos, cafenstrol, carfentrazona, cinidon-etil, clortal-dimetil, cinmetilin, ciomazona, cumiluron, ciprosulfamida, dicamba, difenozoquat, diflufenzopir, Drechslera monoceras, endothal, etofumesato, etobenzanida, fentrazamida, flumiclorac-pentyl, flumioxazin, flupoxam, flurochloridone, flurtamone, halauxifen, indanofan, isoxaben, isoxaflutol, lenacil, propanil, propizamida, quinclorac, quinmerac, mesotriona ácido metilarsónico, naftalam, oxadiargil, oxadiazon, oxaziclofone, pentoxazona, pinoxaden, piraclonil, piraflufen-etil, pirasulfotol, pirazoxifen, pirazolinato, quinoclamina, saflufenacil, sulcotriona, sulfentrazona, terbacil, tefuriltronia, tembotriona, tiencarbazona, topramezona, 4-hidroxi-zona, 3-[2-(2-metoxietoximetil)-6-trifluorometil-pirimidin-3-carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona, (3-[2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-fenoxi]-piridin-2-iloxy)-éster etílico del ácido acético, 1,5-dimetil-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3,4-dihidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,5-triazinano-2,4-

diona (trifludimoxazin), éster metílico del ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropilpirimidin-4-carboxílico, 6-cloro-3-(ácido 2-ciclopropil-6-metil-fenoxy)-piridazin-4-ol, 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-5-fluoro-piridin-2-carboxílico, 4-amino-éster metílico del ácido 3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridin-2-carboxílico y 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2 éster metílico del ácido -fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico.

5 I) insecticidas y nematicidas - organo(tio)fosfatos: acefato, azametifós, azinfos-metilo, clorpirimifos, clorpirimifos-metilo, clorfenvinifos, diazinón, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfotón, etión, fenamifos, fenitrotión, fentión, isoxatión, malatión, metamidofos, metidatión, metil-paratión, mevinfos, monocrotofos, oxidemeton-metilo, paraoxon, paratón, fetoato, fosalona, fosmet, fosfamidón, forato, foxim, pirimifos-metilo, profenofos, protiofos, sulprofos, tetraclorvinfos, terbufos, triazofos, triclorfón; - carbamatos: alanycarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, carbaril, carbofuran, carbosulfan, fenoxicarb, furatiocarb, metiocarb, metomil, oxamil, pirimicarb, propoxur, tiocarb, triazamato; - piretroides: aletrina, bifentrina, ciflutrina, cihalotrina, cifenotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, imiprotrina, lambda-cihalotrina, permetrina, praletrina, piretrina I y II, resmetrina, silafluofoeno, tau-fluvalinato, tettlutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, proflutrina, dimeflutrina; - reguladores del crecimiento de insectos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazuron, ciramazin, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, ifufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron; buprofezin, diofenolan, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de la ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno, fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat; - compuestos agonistas/antagonistas de los receptores nicotínicos: clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, tiametoxam, nitenpiram, acetamiprid, tiacloprid, 1-(2-cloro-tiazol-5-ilmetil)-2-nitrimino-3,5-dimetil-[1,3,5]triazinano; - compuestos antagonistas de GABA: endosulfán, etiprol, fipronil, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, amida del ácido 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-4-sulfinanioil-1H-pirazol-3-carbotioico; insecticidas de lactona macrocíclica: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, spinosad, spinetoram; - inhibidores del transporte de electrones mitocondriales (METI) I acaricidas: fenazaquin, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenpirad; - compuestos METI II y III: acequinocilo, fluaciprim, hidrametilnon; - desacopladores: clorfenapir; - inhibidores de la fosforilación oxidativa: cihexatina, diafentiurol, óxido de fenbutatina, propargita; - compuestos disruptores de la muda: criomazina; inhibidores de la oxidasa de función mixta: butóxido de piperonilo; bloqueadores de los canales de sodio: indoxacarb, metaflumizona; - otros: benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamid, piridalil, pimetrozina, sulfur, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprol, ciazypir (HG86), cienopirafen, flupirazofos, ciflumetofen, amidoflumet, imiciafos, bistrifluron y pirifluquinazon; - otros insecticidas y nematicidas: broflanilida, ciclaniliprol, sulfoxaflor, flupiradifurona, amitraz, pirimidifen, cyantraniliprol, fluazaindolizine, tetraniliprol y tioxazafen.

J) Agente de control biológico: - género bacteriano: *Actinomycetes*, *Agrobacterium*, *Arthrobacter*, *Alcaligenes*, *Aureobacterium*, *Azobacter*, *Bacillus*, *Beijerinckia*, *Bradyrhizobium*, *Brevibacillus*, *Burkholderia*, *Chromobacterium*, *Clostridium*, *Clavibacter*, *Comamonas*, *Corynebacterium*, *Curtobacterium*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Gluconobacter*, *Hidrogenophage*, *Klebsiella*, *Metarhizium*, *Metilobacterium*, *Paenibacillus*, *Pasteuria*, *Pliotriabdiis*, *Phyllobacterium*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Serratia*, *Sphingobacterium*, *Stenotrophomonas*, *Streptomyces*, *Variovax* y *Xenorhabdus*; - géneros de hongos: *Alternaria*, *Ampelomyces*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Beauveria*, *Colletotrichum*, *Coniothyrium*, *Gliocladium*, *Metarhizium*, *Muscodor*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Trichoderma*, *Typhula*, *Ulocladium* y *Verticillium*; - activadores del crecimiento vegetal o agentes de defensa de las plantas: horquilla, *Reynoutria sachalinensis*, jasmonato, lipoquiooligosacáridos, ácido salicílico e isoflavonas.

45 [0121] La presente invención se refiere además a composiciones agroquímicas que comprenden una mezcla de al menos un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa adicional útil para la protección de plantas, por ejemplo, seleccionada de los grupos A) a J) (componente 2), en particular otro fungicida, por ejemplo, uno o más fungicidas de los grupos A) a F), como se describe anteriormente, y si se desea, un disolvente o vehículo sólido adecuado. Esas mezclas son de particular interés, ya que muchas de ellas a la misma tasa de aplicación muestran mayores eficiencias contra hongos dañinos. Además, combatir hongos nocivos con una mezcla de un compuesto proporcionado y al menos un fungicida de los grupos A) a F), como se describe anteriormente, es más eficaz que combatir esos hongos solo con un compuesto proporcionado o fungicidas de los grupos A) a F). solo. Mediante la aplicación de un compuesto proporcionado junto con al menos una sustancia activa de los grupos A) a I) se puede obtener un efecto sinérgico, es decir, se obtiene más que una simple adición de los efectos individuales (mezclas sinérgicas).

55 [0122] De acuerdo con esta invención, se debe entender que la aplicación de un compuesto proporcionado junto con al menos una sustancia activa adicional indica que al menos un compuesto provisto y al menos una sustancia activa adicional se encuentran simultáneamente en el sitio de acción (es decir, la sustancia nociva). hongos que deben controlarse o sus hábitats, como plantas infectadas, materiales de propagación de plantas, en particular semillas, superficies, materiales o el suelo, así como plantas, materiales de reproducción de plantas, en particular semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones que deben protegerse del ataque de hongos) en una cantidad eficaz como fungicida. Esto se puede lograr aplicando un compuesto proporcionado y al menos una sustancia activa adicional simultáneamente, ya sea conjuntamente (por ejemplo, como mezcla de tanque) o por separado, o en sucesión, donde el intervalo de tiempo entre las aplicaciones individuales se selecciona para garantizar que la sustancia activa aplicada primero todavía se produce en el sitio de acción en una cantidad suficiente en el momento de la aplicación de la(s) otra(s) sustancia(s) activa(s). El orden de aplicación no es esencial para el funcionamiento de la presente invención.

- [0123] En mezclas binarias, es decir, composiciones de acuerdo con la invención que comprenden un compuesto proporcionado (componente 1) y otra sustancia activa (componente 2), por ejemplo, una sustancia activa de los grupos A) a J), la proporción en peso del componente 1 y el componente 2 generalmente depende de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, normalmente está en el rango de 1:100 a 100:1, regularmente en el rango de 1:50 a 50:1, preferiblemente en el rango de 1:20 a 20:1, más preferiblemente en el rango de 1:10 a 10:1 y en particular en el rango de 1:3 a 3:1.
- [0124] Mezclas ternarias, es decir, composiciones según la invención que comprenden un compuesto proporcionado (componente 1) y una primera sustancia activa adicional (componente 2) y una segunda sustancia activa adicional (componente 3), por ejemplo, dos sustancias activas de los grupos A) a J), la relación en peso del componente 1 y el componente 2 depende de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, preferiblemente está en el rango de 1:50 a 50:1 y particularmente en el rango de 1:10 a 10:1, y la relación en peso del componente 1 y el componente 3 está preferiblemente en el rango de 1:50 a 50:1 y particularmente en el rango de 1:10 a 10:1.
- [0125] Los componentes se pueden usar individualmente o ya mezclados parcial o completamente entre sí para preparar la composición según la invención. También es posible que se envasen y utilicen además como una composición de combinación tal como un juego de piezas.
- [0126] En una forma de realización de la invención, los kits pueden incluir uno o más, incluidos todos, los componentes que pueden usarse para preparar una composición agroquímica en cuestión. Por ejemplo, los kits pueden incluir uno o más componentes fungicidas y/o un componente adyuvante y/o un componente insecticida y/o un componente regulador del crecimiento y/o un herbicida. Uno o más de los componentes ya pueden estar combinados o preformulados. En aquellas formas de realización en las que se proporcionan más de dos componentes en un kit, los componentes ya pueden combinarse entre sí y, como tales, se envasan en un solo contenedor, como un vial, botella, lata, bolsa, bolsa o bote. En otras formas de realización, dos o más componentes de un kit pueden empaquetarse por separado, es decir, no formularse previamente. Como tales, los kits pueden incluir uno o más recipientes separados tales como viales, latas, botellas, bolsitas, bolsas o botes, conteniendo cada recipiente un componente separado para una composición agroquímica. En ambas formas, un componente del kit se puede aplicar por separado o junto con los demás componentes o como componente de una composición combinada según la invención para preparar la composición según la invención.
- [0127] El usuario aplica la composición según la invención normalmente desde un dispositivo de predosificación, un pulverizador de mochila, un tanque de pulverización o un avión de pulverización. En este caso, la composición agroquímica se completa con agua y/o tampón a la concentración de aplicación deseada, siendo posible, dado el caso, añadir otros auxiliares, y así se obtiene el licor de pulverización listo para usar o la composición agroquímica según la invención obtenido. En algunas formas de realización, se aplican de 50 a 500 litros del licor de pulverización listo para usar por hectárea de área agrícola útil. En algunas formas de realización, se aplican de 100 a 400 litros del licor de pulverización listo para usar por hectárea. En algunas formas de realización, la invención proporciona un kit para la aplicación en invernadero de una composición lista para usar de la invención.
- [0128] De acuerdo con una forma de realización, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención tales como partes de un kit o partes de una mezcla binaria o ternaria pueden ser mezcladas por el propio usuario en un tanque de aspersión y se pueden agregar otros auxiliares, si corresponde (mezcla en tanque). En otra forma de realización, el usuario puede mezclar en un tanque de pulverización componentes individuales de la composición según la invención o componentes parcialmente premezclados, por ejemplo, componentes que comprenden un compuesto proporcionado y/o sustancias activas de los grupos A) a J), y se pueden agregar otros auxiliares y aditivos, si corresponde (mezcla de tanque).
- [0129] En una forma de realización adicional, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o componentes parcialmente premezclados, por ejemplo, componentes que comprenden un compuesto proporcionado y/o sustancias activas de los grupos A) a J), se pueden aplicar conjuntamente (por ejemplo, después de tankmix) o consecutivamente.
- [0130] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de las estrobilurinas del grupo A) (componente 2) y particularmente seleccionada de azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, orysastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina y trifloxistrobina.
- [0131] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de las carboxamidas del grupo B) (componente 2). En algunas formas de realización, la carboxamida se selecciona del grupo que consiste en bixafen, boscalid, sedaxano, fenhexamid, metalaxil, isopirazam, mefenoxam, ofurace, dimetomorf, flumorf, fluopicolid (picobenzamid), zoxamida, carpropamid, mandipropamid y N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.
- [0132] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los azoles del grupo C) (componente 2).

En algunas formas de realización, el azol se selecciona del grupo que consiste en ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, miclobutaniol, penconazol, propiconazol, proticonazol, triadimefon, triadimenol, tebuconazol, tetriconazol, triticonazol, procloraz, ciazofamid, benomilo., carbendazim y etaboxam.

5

[0133] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los compuestos heterocíclicos del grupo D) (componente 2). En algunas formas de realización, los compuestos heterocíclicos del grupo D) se seleccionan del grupo que consiste en fluazinam, ciprodinil, fenarimol, mepanipirim, pirimetanil, triforina, fludioxonil, dodemorf, 10 fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, iprodiona, vinclozolina, famoxadona, fenamidona, probenazol, proquinazida, acibenzolar-S-metil, captafol, folpet, fenoxyanil, quinoxifeno y 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina.

[0134] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los carbamatos del grupo E) (componente 15 2). En algunas formas de realización, los carbamatos se seleccionan del grupo que consiste en mancozeb, metiram, propineb, tiram, iprovalicarb, bentiavalicarb y propamocarb.

[0135] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los fungicidas proporcionados en el grupo 20 F) (componente 2). En algunas formas de realización, los fungicidas del grupo F) se seleccionan del grupo que consiste en ditianona, sales de fentina, como acetato de fentina, fosetyl, fosetyl-aluminio, H₃PO₃ y sus sales, clortalonil, diclofluanida, tiofanato-metilo, cobre acetato, hidróxido de cobre, oxícloruro de cobre, sulfato de cobre, azufre, cimoxanil, metrafenona y espiroxamina.

[0136] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los herbicidas proporcionados en el grupo H) (componente 2). En algunas formas de realización, los herbicidas del grupo H) se seleccionan del grupo que consiste en acetocloro, cletodim, dicamba, 1,5-dimetil-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3,4-dihidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,5-triazinano-2,4-diona (trifludimoxazin), etil 2-((3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)fenoxy)piridin-2-il)oxi) acetato, flumioxazina, fomesafen, glifosato, glufosinato, halauxifen, isoxaflutol, mesotriona, metolacloro, quizalofop, saflufenacil, sulcotriona, tembotriona, topramezona y 2,4-D. En algunas 35 formas de realización, los herbicidas del grupo H) se seleccionan del grupo que consiste en clorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, diclofop, fenoxyprop, fenoxyprop-P, fentiaxop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, kuicaoxi, metamifop, propaquizaofop, quizalofop, quizalofop-P, trifop, alloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, ciclodixim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, traloxidim y pinoxaden.

[0137] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los insecticidas y nematicidas proporcionados en el grupo I) (componente 2). En algunas formas de realización, los insecticidas y nematicidas del grupo 40 I) se seleccionan del grupo que consiste en abamectina, aldicarb, aldoxicarb, bifentrina, broflanilida, carbofurano, clorantraniliprol, clotianidina, ciantraniliprol, ciclaniliprol, cflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, dinotefurano, emamectina, etiprol, fenamifos, fipronil, flubendiamida, fostiazato, imidacloprid, ivermectina, lambda-циhalotrina, milbemectina, 3-fenil-5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol, nitenpiram, oxamilo, permetrina, spinetoram, spinosad, espirodiclofeno, espirotetramato, teflutrina, tetraniliprol, tiacloprid, tiameksam, tiocidcarb y tioxazafeno.

45

[0138] En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada de los agentes de control biológico proporcionados en el grupo J) (componente 2). En algunas formas de realización, las bacterias de los agentes de control biológico del grupo J) se seleccionan del grupo que consiste en *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus cereus*, *Bacillus firmus*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bradyrhizobium japonicum*, *Chromobacterium subtsugae*, *Metarrhizium anisopliae*, *Pasteuria nishizawae*, *Pasteuria penetrans*, uso de *Pasteuria*, *Pseudomonas fluorescens* y *Streptomyces lydicus*. En algunas formas de realización, los hongos de los agentes de control biológico del grupo J) se seleccionan del grupo que consiste en *Beauveria bassiana*, *Coniothyrium minitans*, *Gliocladium virens*, *Muscador albus*, *Paecilomyces lilacinus*, *Trichoderma polysporum* y *Trichoderma virens*.

55

[0139] Las sustancias activas denominadas componente 2, su preparación y su actividad contra hongos nocivos son conocidas en la técnica. En algunas formas de realización, estas sustancias están disponibles comercialmente. Los compuestos descritos por la nomenclatura IUPAC, su preparación y su actividad fungicida también son conocidos en la técnica (cf. Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648; EP-A 1 122 244; JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3,296,272; US 3,325,503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 708493; WO 708493; WO 7084 /29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/1 1853; WO 03/14103; WO WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO WO 05/63721; WO 65 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624; WO 12/030887).

[0140] Las mezclas de sustancias activas se pueden preparar como composiciones que comprenden además de los ingredientes activos al menos un ingrediente inerte por los medios habituales, por ejemplo, por los medios proporcionados para un compuesto proporcionado o una composición del mismo.

- 5 [0141] Con respecto a los ingredientes habituales de tales composiciones, se hace referencia a las explicaciones dadas para las composiciones que contienen un compuesto proporcionado. Las mezclas de sustancias activas según la presente invención son adecuadas como fungicidas, ya que es un compuesto proporcionado. En algunas formas de realización, las mezclas y composiciones de la presente invención son útiles para la protección de plantas contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos. En algunas formas de realización, los hongos fitopatógenos pertenecen a las clases de Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes y Peronosporomycetes (sinónimo Oomycetes).

10

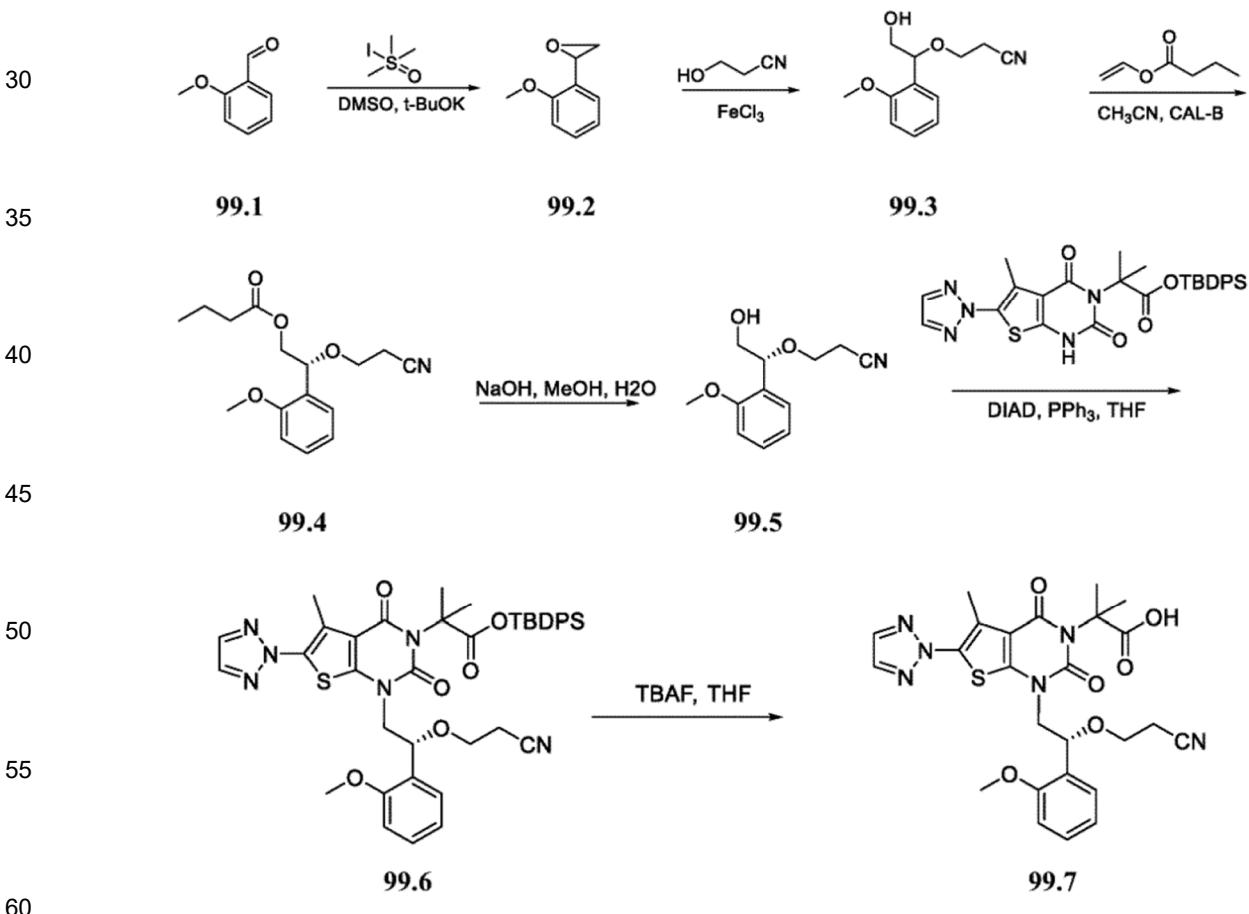
EJEMPLIFICACIÓN

15 [0143] Como se representa en los Ejemplos a continuación, en ciertas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

- ## 20 Procedimientos experimentales:

Ejemplo de referencia 1. Síntesis de ácido 2-[1-(2R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil)ethyl]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metilpropanoico, 99,7

- 25 [0144]



[0145] Síntesis del compuesto 99.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó DMSO (1000 ml), t-BuOK (100,5 g, 895,64 mmol, 1,22 equiv). Se añadió yoduro de S,S-dimetilmetanosulfínilo (194,1 g, 881,98 mmol, 1,20 equivalentes) en varias partes a 10~20°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 15°C. Se añadió a la solución 99.1 (100 g, 734,50 mmol, 1,00 equiv) a 10°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 h más a 10 °C. A continuación, la reacción se inactivó

mediante la adición de 500 ml de NH_4Cl (ac). La solución resultante se extrajo con MTBE (3×500 ml) y las capas orgánicas se combinaron y secaron con Na_2SO_4 , luego se concentraron para dar 72 g (65%) de 99.2 como un aceite amarillo.

[0146] Síntesis del compuesto 99.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-hidroxipropanonitrilo (400 ml), triclorohierro (7,68 g, 47,35 mmol, 0,10 equivalentes). Se añadió **99.2** (72 g, 479,44 mmol, 1,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla resultante se inactivó con H₂O (1L). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para proporcionar 55 g (52%) de **99.3** como un aceite incoloro.

[0147] Síntesis del compuesto 99.4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **99.3** (55 g, 248,58 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (275 mL), etenilbutanoato (15,6 g, 136,67 mmol, 0,55 equivalentes), CAL-B (825 mg). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 32 g (44%) de **99.4** como un aceite amarillo.

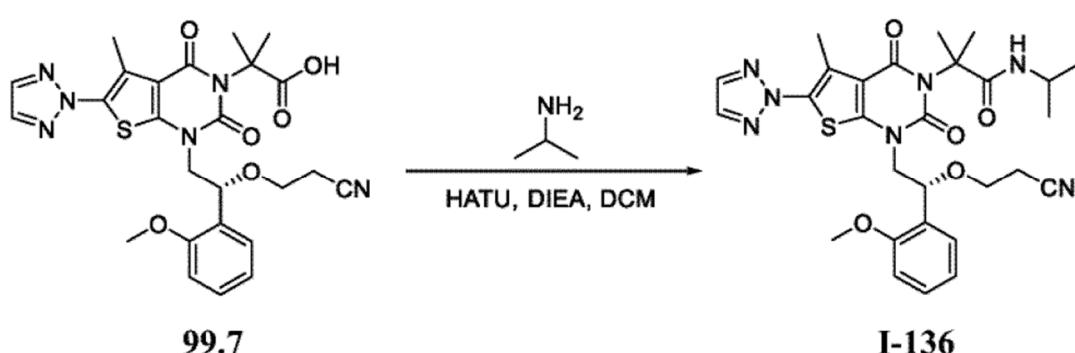
[0148] Síntesis del compuesto 99.5. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó **99.4** (32 g, 109,84 mmol, 1,00 equiv), metanol (200 ml), agua (100 ml), hidróxido de sodio (4,8 g, 120,00 mmol, 1,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0°C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron para proporcionar 20,7 g (85%) de **99.5** como un aceite amarillo.

[0149] Síntesis del compuesto 99.6. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **99.6** (3 g, 5.23 mmol, 1.00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL), **99.5** (1.39 g, 6.28 mmol, 1.20 equiv), DIAD (2,11 g, 10,43 mmol, 2,00 equiv), PPh₃ (2,73 g, 10,41 mmol, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 5 g (en bruto) de **99.7** como un sólido blanco.

[0150] Síntesis del compuesto 99.7. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó **99.7** (5 g, 6,44 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL), TBAF (5 g, 19,12 mmol, 2,97 equiv). La solución resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 30 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 700 mg (20%) de **99.7** como un sólido blanco. CL-EM (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 539; ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 12,37 (brs, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 5,20-5,16(t, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,83(s, 3H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,73-2,64(m, 2H), 2,52(s, 3H), 1,60-1,52 (d, 6H).

Ejemplo 2. Síntesis de 2-[1-[(2R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2-metil-N-(propan-2-il)propanamida, I -136

101511

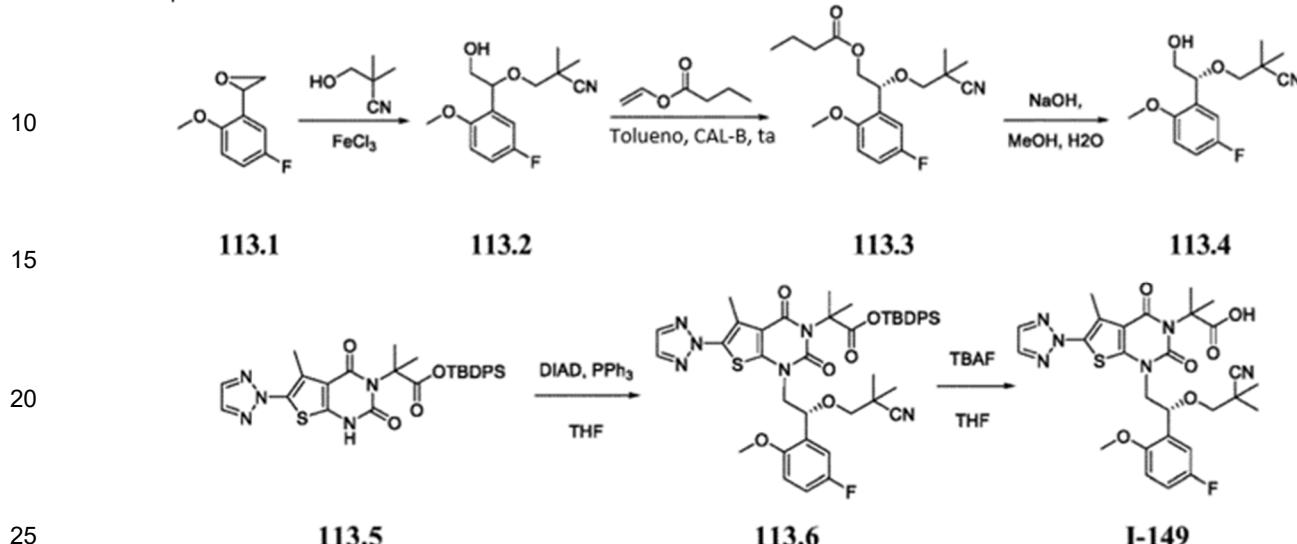


[0152] Síntesis del compuesto 1-136. En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se colocó 99.7 (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), propan-2-amina (21,8 mg, 0,37 mmol, 2,00 equiv), DIEA (52,85 mg, 0,41 mmol, 2,00 equivalentes), HATU (116,5 mg, 0,31 mmol, 1,50 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 5 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 5 ml de DCM y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 98 mg (91%) de **I-136** como un sólido blanco. CL-EM (ES, *m/z*); [M-C₃H₆N]⁺521; ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,16 (s, 2H), 7,45-7,43 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,18-7,15 (d, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 5,19-5,15(t, 1H), 4,03-4,01(m, 2H).

3,88-3,81(m,1H), 3,74(s, 3H), 3,52-3,47(m, 2H), 2,66-2,51(t, 2H), 2,50 (s, 3H). 1,65-1,62 (d, 6H), 1,02-0,99 (t, 6H).

Ejemplo de referencia 3. Síntesis de I-149

5 [0153]



10 [0154] **Síntesis de 113.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo (12 g, 121,05 mmol, 3,00 equiv). A esto le siguió la adición de FeCl₃ (590 mg, 0,10 equiv) en partes. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se añadió 113.1 (6 g, 35,68 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C en un baño de agua/hielo. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 300 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 ml de MTBE y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 2,7 g (28%) de 113.2 como aceite amarillo.

15 [0155] **Síntesis de 113.3.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 113.2 (2,7 g, 10,10 mmol, 1,00 equiv), tolueno (30 ml), butanoato de etenilo (634,1 mg, 5,56 mmol, 0,55 equivalentes), CAL-B (15 mg). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto dio como resultado 1,3 g (38%) de 113.3 como aceite amarillo.

20 [0156] **Síntesis de 113.4.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 113.3 (1,3 g, 3,85 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL), agua (3 mL), hidróxido de sodio (310 mg, 7,75 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 920 mg (89%) de 113.4 como aceite incoloro.

25 [0157] **Síntesis de 113.6.** En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 113.5 (1 g, 1,74 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofuran (10 ml), 113.4 (935,6 mg, 3,50 mmol, 2,00 equiv), DIAD (424,2 mg, 2,10 mmol, 1,20 equivalentes). Esto fue seguido por la adición de PPh₃ (687,8 mg, 2,62 mmol, 1,50 equiv) en partes. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 1,4 g (en bruto) de 113.6 como un sólido blanco. **Síntesis de I-149.** En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 113.6 (1,4 g, 1,70 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofuran (20 mL), TBAF (2,14 g, 8,18 mmol, 4,00 equiv), agua (4 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 100 ml de NaCl (ac). La solución resultante se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con DCM:MeOH:HOAc (100:1:0,1). Esto resultó en 580 mg (58 %) de 2-[1-[(2R)-2-(2-ciano-2,2-dimetiletoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifénil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H,2H,3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il]-2 -ácido metilpropanoico como un sólido blanco. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante Prep-TLC con DCM:MeOH:HOAc (20:1:0,1). Esto dio como resultado 69,6 mg (69,6%) de I-149 como un sólido blanco. CL-EM:(ES, m/z): [M+H]⁺ + 585; RMN-H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 1,18 (s, 6H), δ 1,64-1,67 (d, 6H), δ 2,53 (s, 3H), δ 3,24-3,27 (m, 2H), δ 3,78 (s, 3H), δ 4,05-4,10 (m, 2H), δ 5,18-5,21 (t, 1H), δ 7,03-7,06 (m, 1H), δ 7,13-7,21 (m, 2H), δ 8,18 (s, 2H).

Ejemplo 4. Síntesis de I-154

[0158]

5

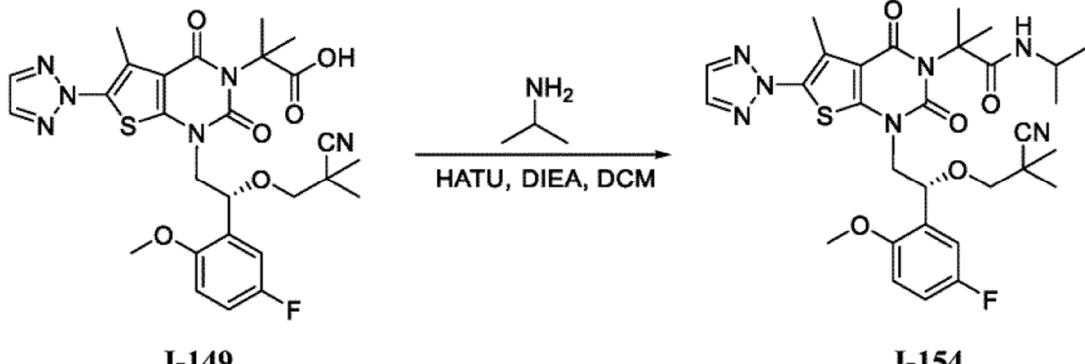
10

15

20

25

30



En un vial de 8 ml, se colocó **I-149** (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 ml), propan-2-amina (20,2 mg, 0,34 mmol, 2,00 equivalentes), DIEA (88,4 mg, 0,68 mmol, 4,00 equivalentes), HATU (130 mg, 0,34 mmol, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 15 ml de NaCl (ac). La solución resultante se extrajo con 2 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una Prep-TLC con diclorometano/metanol (25:1). Esto dio como resultado 76,8 mg (72%) de **I-154** como un sólido blanco. CL-EM: (ES, *m/z*): [MC₃H₈N] + 567, [M+H] + 626; H-RMN: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 0,96-1,01 (dd, 6H), δ 1,17-1,19 (d, 6H), δ 1,62-1,64 (d, 6H), δ 2,52 (s, 3H), δ 3,24-3,26 (m, 1H), δ 3,32-3,36 (m, 1H), δ 3,77 (s, 3H), δ 3,80-3,87 (m, 1H), δ 4,04-4,06 (m, 2H), δ 5,17-5,21 (t, 1H), δ 7,03-7,06 (m, 1H), δ 7,14-7,22 (m, 3H), δ 8,18 (s, 2H).

Ejemplo 5. Ensayo de inhibición de acetil-CoA carboxilasa (ACC) *in vitro*

[0159] Un procedimiento ejemplar para el ensayo de inhibición de ACC *in vitro*, que puede usarse para determinar la acción inhibitoria de los compuestos de la invención hacia humanos (hACC2) o hongos (fACC2), sigue. Se utilizó el kit de ensayo de quinasa ADP-Glo™ de Promega. El ensayo de quinasa ADP-Glo™ es un ensayo de detección de ADP luminiscente para medir la actividad enzimática mediante la cuantificación de la cantidad de ADP producido durante una reacción enzimática. El ensayo se realiza en dos pasos; Primero, después de la reacción enzimática, se agrega un volumen igual de reactivo ADP-Glo™ para terminar la reacción y agotar el ATP restante. En segundo lugar, se añade el reactivo de detección de quinasa para convertir simultáneamente ADP en ATP y permitir que se mida el ATP recién sintetizado mediante una reacción de luciferasa/luciferina. La luminiscencia se puede correlacionar con las concentraciones de ADP mediante el uso de una curva de conversión de ATP a ADP. El procedimiento detallado es el siguiente. Se añadieron 50 μL del compuesto que se estaba analizando (600 μM en DMSO) a una placa de dilución de 384 pocillos. El compuesto se diluyó 1:3 sucesivamente en DMSO para cada fila de 11 pocillos. Se añadieron 0,5 μL de solución de trabajo de ACC2 a una placa de ensayo blanca Optiplate de 384 pocillos. Se añadieron 0,5 μL de solución de compuesto diluido en cada columna del paso 2 a la placa de ensayo, y cada fila contenía 2 réplicas. Para las últimas 2 filas, se agregaron 0,5 μL de control negativo (DMSO) en una fila y 0,5 μL de control positivo (compuesto 1-97) en la otra. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 5 μL de solución de trabajo de sustrato a cada pocillo para iniciar la reacción. Las concentraciones finales de la reacción de ACC2 consisten en: ACC2 5 nM, ATP 20 μM, acetil-CoA 20 μM, NaHCO₃ 12 mM, Brij35 al 0,01 %, DTT 2 mM, DMSO al 5 %, concentraciones del compuesto de prueba: 30 μM, 10 μM, 3,33 μM, 1,11 μM, 0,37 μM, 0,123 μM, 0,0411 μM, 0,0137 μM, 0,00457 μM, 0,00152 μM y 0,00051 μM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadieron 10 μL de reactivo ADP glo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron 20 μL de reactivo de detección de quinasa. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se leyeron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision 2104 para determinar la luminiscencia como unidades de luz relativas (RLU).

[0160] Se promediaron los datos para cada concentración, así como los controles positivo y negativo, y se calculó la desviación estándar. El porcentaje de inhibición se calculó mediante la fórmula: 100 x (control negativo promedio - compuesto) / (control negativo promedio - control positivo promedio). El Cl₅₀ para cada compuesto se calculó ajustando los datos con una ecuación de regresión no lineal: Y=Inferior + (Superior-Inferior) / (1+10((LogCl₅₀-X) * HillSlope)), donde X es el logaritmo de la concentración del compuesto e Y es el porcentaje de inhibición.

[0161] Los resultados de los ensayos de inhibición de ACC2 *in vitro* se exponen en la **Tabla 2a**. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos de la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AAA" proporcionaron un Cl₅₀ 0,0004-0,001 μM; los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron un Cl₅₀ 0,001-0,005; compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un Cl₅₀ 0,005-0,01 μM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un Cl₅₀ 0,01-0,04

μM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un $IC_{50} \geq 0,04 \mu\text{M}$. "NA" significa "no analizado".

5 **Tabla 2a. Resultados del ensayo de inhibición de ACC2 *in vitro***

Compuesto	hACC2	fACC2
I-136	A	AA
I-154	A	AA

10

[0162] Los resultados adicionales de los ensayos de inhibición de ACC2 *in vitro* se exponen en la **Tabla 2b**. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos de la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AAA" proporcionaron un $IC_{50} 0,0003-0,001 \mu\text{M}$; los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron un $IC_{50} 0,001-0,005$; los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un $IC_{50} 0,005-0,01 \mu\text{M}$; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un $IC_{50} 0,01-0,04 \mu\text{M}$; y los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un $IC_{50} \geq 0,04 \mu\text{M}$. "NA" significa "no analizado".

15

20

Tabla 2b. Resultados del ensayo de inhibición de ACC2 *in vitro*

Compuesto	hACC2	fACC2
I-136	A	AAA
I-154	A	AA

25

Ejemplo 6

Ensayo de desplazamiento térmico

30

[0163] Los compuestos de la presente invención se evalúan en un ensayo de desplazamiento térmico utilizando métodos sustancialmente similares a los descritos por Vedadi et al. "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination". PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840.

35

Ejemplo 7

Ensayo de incorporación de acetato [^{14}C]

40

[0164] Los compuestos de la presente invención se evalúan en un ensayo de incorporación de acetato [^{14}C]. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos. Las células HepG2 se mantienen en matraces T-75 que contienen DMEM suplementado con l-glutamina 2 mM, penicilina G (100 unidades/ml), estreptomicina 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ con FBS al 10 % y se incuban en un incubador humidificado con CO_2 al 5 % a 37 °C. Las células se alimentaron cada 2-3 días. El día 1, las células se siembran en placas de 24 pocillos a una densidad de $1,2 \times 10^5$ células/ml/pocillo con el medio de crecimiento. El día 3, el medio se reemplaza con medio nuevo que contiene FBS al 10%. El día 4, el medio se reemplaza con 0,5 μL de medio fresco que contiene el compuesto de prueba (en DMSO; [DMSO] final es 0,5 %) y las células se incuban a 37 °C durante 1 hora. A una copia de la placa, se añaden 4 μL de [$2-^{14}\text{C}$] acetato (56 mCi/mmol; 1 mCi/ml; PerkinElmer) y las células se incuban a 37 °C, CO_2 al 5% durante 5 horas. A una segunda copia de placa, se agregan 4 μL de acetato frío y las células se incuban a 37 °C, 5% CO_2 durante 5 h. Esta placa se utiliza para medir la concentración de proteínas. Se retira el medio y se coloca en un tubo de centrífuga de 15 μL (BD, Falcon/352096). Las células se enjuagan con 1 μL de PBS, luego se aspiran y se repiten los pasos de enjuague y aspiración. Se añaden 0,5 μL de NaOH 0,1 N a cada pocillo y se deja reposar a temperatura ambiente para disolver la monocapa celular. La suspensión celular restante se mezcla con medio. Para la placa de determinación de proteínas, se toma una aliquota para la determinación de proteínas (25 μL). Se añaden 1,0 μL de EtOH y 0,17 μL de KOH al 50 % a los tubos que contienen suspensiones de medio y células. Las células se incuban a 90 °C durante 1 hora y luego se enfrián a temperatura ambiente. Se agregan 5 μL de éter de petróleo por tubo, se agita vigorosamente, se centrifuga a 1000 rpm por 5 min y se transfieren 500 μL de la capa de éter de petróleo a tubos para lectura de Microbeta, luego se agregan 2 μL de Aquasol-2 a cada tubo y se los tubos se agitan y cuentan con un contador de centelleo líquido Microbeta (Perkin Elmer).

45

50

55

60

65

[0165] La capa de éter de petróleo restante se desecha y la fase acuosa se reserva para las extracciones de ácidos grasos. La fase acuosa se acidifica con 1 μL de HCl concentrado, verificando el pH de uno o dos extractos para asegurarse de que el pH esté por debajo de 1. Se agregan 5 μL de éter de petróleo por tubo, se agita vigorosamente, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y 4 μL de la capa de éter de petróleo se transfiere a un nuevo tubo de vidrio (10*18 mm). Se agregaron 5 μL de éter de petróleo por tubo, se agitó vigorosamente, se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min, se transfirieron 5 μL de la capa de éter de petróleo al tubo de vidrio y se repitió la extracción nuevamente. Los extractos de éter de petróleo se agrupan y se evaporan hasta sequedad durante la noche. El Día 5, el residuo de las fracciones de éter de petróleo se resuspende en 120 μL de cloroformo-hexano (1:1) que contiene 200 ug de ácido linoleico como vehículo.

Se aplican 5 uL de esto sobre láminas de gel de sílice, y las placas se revelan utilizando heptano-éter dietílico-ácido acético (90:30:1) como eluyente. La banda de ácidos grasos se visualiza con vapor de yodo y las bandas correspondientes se cortan en viales de centelleo. Se añaden 2 µL de Aquasol-2 a cada vial, y los viales se agitan y cuentan en un contador de centelleo.

5

Ejemplo 8

[0166] Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de actividad antifúngica. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la susceptibilidad de varias especies de *Candida* a los compuestos antifúngicos. Los compuestos a ensayar (incluidos fluconazol y anfotericina B) se disolvieron en DMSO para obtener una solución con una concentración de 1 mg/ml. Estas soluciones madre se esterilizaron por filtración utilizando un filtro de jeringa de nailon de 0,22 µm, luego se diluyeron en agua estéril para lograr una concentración final de 128 µg/mL.

10 [0167] Todas las especies se cultivaron a partir de stock congelado directamente en placa sobre agar Sabouraud Dextrosa recién preparado (BD, Difco) y se incubaron durante la noche en aire ambiente a 35 °C durante 24 h. Se preparó una suspensión directa en RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) tomando colonias individuales de los cultivos durante la noche utilizando hisopos estériles empapados en solución salina estéril. La concentración de la suspensión se determinó usando curvas estándar predeterminadas. Luego, estas suspensiones se diluyeron a 5×10^3 CFU/mL para lograr una concentración final de $2,5 \times 10^3$ CFU/mL una vez añadidas a la placa de microtitulación según las pautas de CLS1 (M27-A3, Vol.28 No.14).

15 [0168] Se prepararon placas de provocación de MIC de microtitulación en caldo siguiendo las directrices CLS1 (M27-A3, Vol. 28 No. 14). Las pautas CLSI originales se centraron en la lectura de *Candida* MIC después de 48 h de incubación. Dado que la lectura después de solo 24 h ofrece una clara ventaja para el cuidado del paciente, se establecen límites de control de calidad para todos los medicamentos a las 24 h. Dicho esto, no hay puntos de corte interpretativos conocidos para la anfotericina B a las 24 h y los puntos de corte interpretativos actuales de fluconazol se basan en una lectura de 48 h. Las CIM para los compuestos de prueba se registraron a las 48 h. Todas las determinaciones de MIC se lograron comparando visualmente el crecimiento encontrado en los pocillos expuestos al antibiótico con el del control de crecimiento. El primer pozo encontrado en el esquema de dilución que no mostró crecimiento (o inhibición completa) se registró como MIC.

20 [0169] Los resultados del Ensayo de Actividad Antifúngica se muestran en la **Tabla 3a**. Los compuestos que tenían una actividad designada como "AA" proporcionaron una MIC de 0,06-0,24 µg/mL; "A" proporcionó una MIC de 0,25-1,0 µg/mL; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una MIC de 1,1-2,0 µg/mL; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una MIC de 2,1-4,0 µg/mL; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una MIC de > 4,1 µg/mL.

Tabla 3a. Actividad antifúngica contra especies de Candida

Nº compuesto	Especies de Candida (MIC, ug/ml, 3 repeticiones)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-136	A	AA	A
I-154	A	A	A

45

[0170] En la **Tabla 3b** se muestran resultados adicionales del Ensayo de Actividad Antifúngica. Los compuestos que tenían una actividad designada como "AA" proporcionaron una MIC de 0,06-0,249 µg/mL; "A" proporcionó una MIC de 0,25-1,0 µg/mL; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una MIC de 1,01-2,0 µg/mL; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una MIC de 2,01-4,0 µg/mL; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una MIC de > 4,01 µg/mL. ND significa "no determinado".

Tabla 3b. Actividad antifúngica contra especies de Candida

Nº compuesto	Especies de Candida (MIC, ug/ml, 3 repeticiones)		
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
I-136	B	A	A
I-154	A	A	B

60

[0171] Los resultados del ensayo de actividad antifúngica (*Candida*) indican que muchos compuestos de la invención inhiben cada uno de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* en una concentración de menos de 2 µg/mL, y algunos compuestos inhiben cada uno de esos organismos en una concentración de menos de 1 µg/mL.

Ejemplo 9

[0172] Se evaluaron compuestos de la presente invención en un ensayo de inhibición del crecimiento para determinar la capacidad de controlar el crecimiento de patógenos fúngicos, tales como *Botrytis cinerea* (Bc), *Collectotrichum graminicola* (Cg), *Diplodia maydis* (Dm), *Fusarium moniliforme* (Fm), *Fusarium virguliforme* (Fv), *Phytophthora capsici* (Pc), *Rhizoctonia solani* (Rs) y *Septoria tritici* (St).

5

[0172] Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO a 2,5 mg/ml para producir soluciones madre del compuesto ("mangas").

[0173] Los stocks se diluyeron con DMSO mediante una dilución de cinco veces en una placa de stock de 96 pocillos y se obtuvieron *in vitro* dos conjuntos de concentraciones finales de 50, 10 y 2 ppm o 2, 0,4 y 0,08 ppm. También se preparó un conjunto de controles positivos, con varias concentraciones de Soraphen (2, 0,4 y 0,08 ppm), Metalaxil (1,1, 0,22 y 0,04 ppm) y Metconazol (2, 0,4 y 0,08 ppm o 0,2, 0,04, y 0,008 ppm) después de las diluciones quíntuples. Los controles negativos en cada placa incluían DMSO al 2 %, agua y un blanco (medio + DMSO al 2 %).

[0174] Se aislaron esporas fúngicas de placas previamente subcultivadas de *Botrytis cinerea* (Bc), *Collectotrichum graminicola* (Cg), *Diplodia maydis* (Dm), *Fusarium moniliforme* (Fm), *Fusarium virguliforme* (Fv), *Phytophthora capsici* (Pc), y *Septoria tritici* (St). Las esporas aisladas se diluyeron a concentraciones individuales con un medio líquido V8 al 17%. Para *Rhizoctonia solani* (Rs) y *Pythium irregularare*, se usaron tapones de micelio de 1,5 mm en lugar de esporas y se usó ¼ caldo papa dextrosa (PDB) para la dilución. Las concentraciones de esporas y los tamaños de los tapones se basaron en las curvas de crecimiento generadas a las 48 horas para cada patógeno.

[0175] En una segunda placa de 96 pocillos, se combinaron las esporas o los tapones de micelio, los medios, las soluciones de compuestos diluidos y los controles. Una vez que se añadió el compuesto, se midió una concentración final real del compuesto en cada pocillo mediante una lectura de OD600, que se ajustó a cualquier precipitación del compuesto que pudiera haber ocurrido en el pocillo. Las lecturas de las placas se repitieron tanto a las 24 como a las 48 horas. El control negativo en blanco se utilizó como sustracción de fondo. Se realizaron valoraciones visuales adicionales tanto a las 24 como a las 48 horas para comprobar la precipitación y confirmar la eficacia. Las calificaciones visuales y de OD600 de los compuestos a las 48 horas se compararon con el control negativo de DMSO al 2%, y el porcentaje de inhibición del crecimiento de patógenos se determinó en base a esos valores.

30

[0176] Los resultados del ensayo de inhibición del crecimiento se muestran en la **Tabla 4a**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron una concentración de compuesto de 0,08 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una concentración de compuesto de 0,4 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una concentración de compuesto de 2,0 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una concentración de compuesto de 10,0 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una concentración de compuesto de ≥ 50 ppm al 90% de inhibición de patógenos fúngicos.

40

Tabla 4a. Resultados del ensayo de actividad antifúngica

Nº compuesto	Concentración al 90 % Inhibición							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-136	AA	AA	AA	AA	A	B	AA	B
I-154	A	A	AA	AA	A	D	AA	D

Bc = *Botrytis cinerea*; Cg = *Collectotrichum graminicola*; Dm = *Diplodia maydis*; Fm = *Fusarium moniliforme*; Fv = *Fusarium virguliforme*; Pc = *Phytophthora capsici*; Rs = *Rhizoctonia solani*; St = *Septoria*

50

Ejemplo 10

[0177] Los compuestos de la invención también se analizan en un ensayo de viabilidad de células cancerosas como se describe por Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide el porcentaje de células cancerosas que sobreviven después de la administración de compuestos inhibidores.

60

[0178] Las células LNCaP (línea celular de cáncer de próstata) sembradas en placas a 4×10^5 por plato de 6 cm se incuban a 37 °C, y al día siguiente se tratan con concentraciones crecientes de compuestos inhibidores y se incuban. Las células viables y el porcentaje de células muertas se cuentan y calculan cada día durante 5 días a partir del día 0, usando tinción con azul de tripano.

Ejemplo 11

65

[0179] Los compuestos de la presente invención también se ensayan en un ensayo de muerte celular con yoduro de

propidio (PI), basado en el procedimiento descrito por van Engeland et al. "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" Cytometry (1996) 24 (2), 131-139. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide el número de células mitóticas intactas después de la aplicación del fármaco.

5

[0180] Se siembran células de carcinoma hepatocelular (como HepG2 o Hep3B) en una placa de 24 pocillos a una densidad de 1,106/ml en 0,5 ml de medio de cultivo y se incuban durante 3 horas para dar tiempo a que las células se adhieran. Las células se tratan con compuestos experimentales, doxorrubicina 1 uM (1,2) o control de vehículo (DMSO) durante 120 horas después del tratamiento: a. El sobrenadante del primer cultivo se extrae en un tubo de polipropileno de 2 mL y se coloca en hielo; b. A continuación, los pocillos se lavan con 0,5 mL de PBS, transfiriendo el volumen de lavado al tubo de 2 mL que contiene el sobrenadante del cultivo (células flotantes). Las células se mantienen en hielo. La recolección se logra agregando a los pocillos 200 uL de accutase durante 5 min. A continuación, la accutasa se inactiva con 300 uL de medio. La mezcla se pipetea hacia arriba y hacia abajo y las células tripsinizadas se transfieren desde el pocillo al tubo de 2 mL con las células flotantes (volumen total: 1,5 mL). Las células se mantienen en hielo. Las células se centrifugan a 0,6 rcf durante 10 minutos a 4 grados C. Después de la centrifugación, se aspira el medio y las células se resuspenden en 500 uL de medio mediante agitación vortical en pulsos durante aproximadamente 15 segundos. Las células se mantienen en hielo.

10

[0181] Para el recuento de células: se añaden 20 uL de células a una placa después de agitar en pulsos durante 15 s, y la placa se mantiene en hielo. Luego se agregan 20 uL de azul de tripano inmediatamente antes del conteo. Las células se cuentan con un contador de células TC10 Biorad. Las células se centrifugan a 0,6 rcf durante 10 min a 4 grados C. El medio se aspira con cuidado y las células se resuspenden en 500 uL de tampón de unión a anexina IX mediante agitación vortical. La suspensión celular se transfiere a un tubo FACS de 5 uL y luego se añaden 5 uL de yoduro de propidio. Las células se mezclan suavemente y se incuban durante 15 min a temperatura ambiente en la oscuridad.

15

[0182] Para el análisis de citometría de flujo, las muestras no teñidas/no tratadas se usan en cada punto de tiempo como control negativo, y las muestras tratadas con doxorrubicina se usan en cada punto de tiempo como control positivo. Se utiliza un citómetro de flujo FACScan y los histogramas FL2-A se analizan con el software FlowJo.

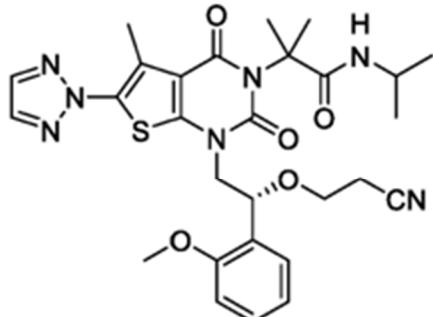
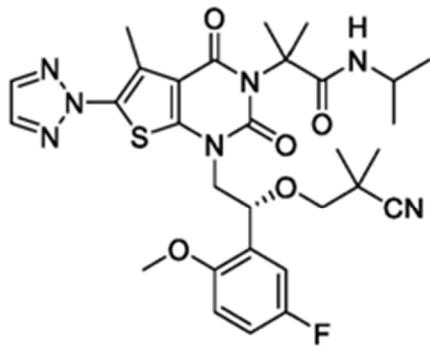
20

[0183] Aunque hemos descrito una serie de formas de realización de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden modificarse para proporcionar otras formas de realización que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se define por las reivindicaciones adjuntas más que por las formas de realización específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

5

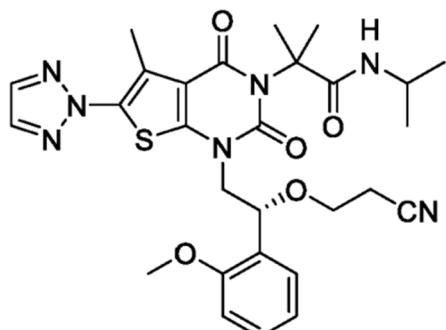
**I-136****I-154**

20

o una de sus sales aceptables en agricultura.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que es

25

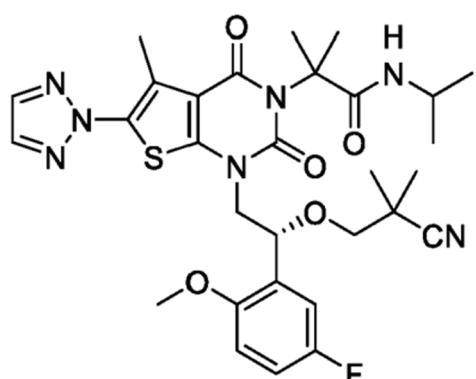
**I-136**

40

o una de sus sales aceptables en agricultura.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

45

**I-154**

65 o una de sus sales aceptables en agricultura.

4. Un método para inhibir ACC en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5. Una composición para uso en agricultura que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo aceptable en agricultura, que comprende opcionalmente un adyuvante, que comprende opcionalmente una o más pesticidas adicionales, y que comprende opcionalmente uno o más agentes de control biológico, extractos microbianos, productos naturales, activadores del crecimiento vegetal o agentes de defensa vegetal o mezclas de los mismos.
- 10 6. Un método para controlar patógenos fúngicos agrícolas, comprendiendo el método administrar una composición de acuerdo con la reivindicación 5 a una planta, una semilla o suelo.
7. Un método para inhibir ACC en una planta, que comprende poner en contacto la planta con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición de acuerdo con la reivindicación 5.

15