



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 148**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01) **C07D 213/89** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **C07D 213/77** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 213/81** (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 498/04** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **A01N 43/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00954651 .6**

96 Fecha de presentación : **11.08.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1204642**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.05.2002**

54 Título: **Fungicidas.**

30 Prioridad: **18.08.1999 GB 9919558**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.03.2011

73 Titular/es: **BAYER CROPSCIENCE AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es: **Schnatterer, Stefan;**
Pettett, Michael, George;
Cooke, Tracey;
Moloney, Brian, Anthony;
Hardy, David;
O'Mahony, Mary, Josephine y
Patel, Gita

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 354 148 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

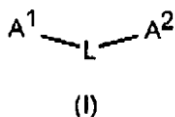
Esta invención se refiere a compuestos que tienen actividad fungicida.

La Solicitud de Patente Internacional WO 98/50352 da a conocer derivados ditiocarbazónicos y su uso como insecticidas y fungicidas.

5 La Solicitud de Patente Europea EP-0288976 da a conocer derivados de isonicotinoilpiridinilhidrazina y su uso como fungicidas.

Ninguno de estos documentos da a conocer el uso de compuestos de acuerdo con la presente invención como fungicidas fitopatógenos.

10 En un primer aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula general I o sales del mismo como fungicidas fitopatógenos



en la que

A¹ es 2-piridilo o su N-óxido, estando cada uno de los cuales sustituido en la posición 3 y/o 5, siendo al menos uno de los sustituyentes un grupo haloalquilo;

15 A² se escoge entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido;

L es un enlazador de 3 átomos seleccionado de la lista: -CH(R¹)N(R³)CH(R²)-, -N(R³)N(R⁴)C(=X)-, -C(=X)N(R³)CH(R¹)-, -CH(R¹)OC(=X)-, -CH(R¹)OCH(R²)-, -N(R³)C(=X)N(R⁴)-, -C(R¹)-C(R²)C(=X)-, -C(R¹)=N-N(R³)-, -CH(R¹)N=C(R²)-, -O-N=C(R¹)-, -ON(R³)C(=X)-, -N(R³)N(R⁴)CH(R¹), -N(R³)C(=Y)=N-, -N-C(Y)-N(R³)-, -N(R³)N=C(Y)-, -C(=X)-N(R³)N(R⁴), -C(Y)=N-N(R⁴)- y -N(R³)CH(R¹)C(=X)-; donde A¹ está unido con el lado izquierdo del enlazador L (L se selecciona preferiblemente de la lista: -CH(R¹)N(R³)CH(R²)-, -N(R³)N(R⁴)C(=X)-, -C(=X)N(R³)CH(R¹)-, -CH(R¹)OC(=X)-, -CH(R¹)OCH(R²)-, -N(R³)C(=X)N(R⁴)-, -C(R¹)=C(R²)C(=X)-, -C(R¹)=N-N(R³)-, -CH(R¹)N=C(R²)-, -O-N=C(R¹)-, -O-N(R³)C(=X)-);

20 donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, son R^b, ciano, nitro, halógeno, -OR^b, -SR^b o amino opcionalmente sustituido (R¹ y R² son preferiblemente hidrógeno, acilo, alquilo opcionalmente sustituido, ciano o fenilo opcionalmente sustituido);

R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son R^b, ciano o nitro (R³ y R⁴ son preferiblemente hidrógeno, acilo o alquilo opcionalmente sustituido);

30 o cualquier grupo R¹, R², R³ o R⁴, junto con los átomos de interconexión, puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros con cualquier otro R¹, R², R³ o R⁴, o cualquier grupo R¹, R², R³ o R⁴, junto con los átomos de interconexión puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros con A²;

X es oxígeno, azufre, N-OR^b, N-R^b o N-N(R^b)₂ (X es preferiblemente oxígeno o azufre); e

Y es halógeno, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-NR^b(OR^b)$ o $-NR^bN(R^b)_2$;

donde R^b es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido; o hidrógeno o acilo, o dos grupos R^b adyacentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros.

5 Sustituyentes preferidos en el grupo 2-piridilo (A^1) son halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, SF_5 , trialquilsililo, amino opcionalmente sustituido, acilo o un grupo $-R^a$, $-OR^a$ o $-SR^a$, o un grupo $-C(R^a)=N-Q$, en el que Q es $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$ o amino opcionalmente sustituido, donde R^a es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido; o dos sustituyentes adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que puede contener hasta 3 heteroátomos. Son sustituyentes especialmente preferidos alcoxi, alquilo, ciano, halógeno, nitro, alcocarbonilo, alquilsulfínico, alquilsulfonilo y trifluorometilo, particularmente cloro y trifluorometilo.

Preferiblemente, el grupo 2-piridilo está sustituido en la posición 3 y/o 5.

15 La invención también incluye cualquiera de los compuestos que específicamente se ilustran posteriormente en el presente documento.

Cualquier grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y tiene preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, especialmente de 1 a 7 y particularmente de 1 a 5 átomos de carbono.

20 Cualquier grupo alquenilo o alquinilo puede ser lineal o ramificado, tiene preferiblemente de 2 a 7 átomos de carbono y puede contener hasta 3 enlaces dobles o triples que pueden conjugarse, por ejemplo, vinilo, alilo, butadienilo o propargilo.

25 Cualquier grupo carbociclilo puede ser saturado, insaturado o aromático y contiene de 3 a 8 átomos del anillo. Los grupos carbociclilo saturado preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos carbociclilo insaturado preferidos contienen hasta 3 dobles enlaces. Un grupo carbociclilo aromático preferido es fenilo. El término carbocíclico debe interpretarse de manera similar. Además, el término carbociclilo incluye cualquier combinación condensada de grupos carbociclilo, por ejemplo, naftilo, fenantrilo, indanilo e indenilo.

30 Cualquier grupo heterociclilo puede ser saturado, insaturado o aromático, y contiene de 5 a 7 átomos del anillo pudiendo ser hasta 4 de los mismos heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos de dichos grupos heterociclico son furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolino, ditianilo, tiomorfolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, diazepinilo y tiazolinilo. Además, el término heterociclilo incluye grupos heterociclilo condensados, por ejemplo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo,

imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinazolinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo. El término heterocíclico debe interpretarse de manera similar.

5 Cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, cuando está sustituido, puede sustituirse con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, y pueden seleccionarse de la lista: hidroxilo; mercapto; azido; nitro; halógeno; ciano; acilo; amino opcionalmente sustituido; carbociclilo opcionalmente sustituido; heterociclilo
10 opcionalmente sustituido; cianato; tiocianato; $-SF_5$; $-OR^a$; $-SR^a$ y $-Si(R^a)_3$, donde R^a es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, cada uno de cuales puede estar sustituido. En el caso de cualquier grupo carbociclilo o heterociclilo, la lista incluye adicionalmente: alquilo, alquenilo y alquinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Los sustituyentes preferidos en cualquier grupo alquilo, alquenilo o alquinilo son alcoxi, haloalcoxi o alquiltio, conteniendo cada uno de 1 a 5 átomos de carbono; halógeno; o fenilo opcionalmente
15 sustituido. Los sustituyentes preferidos en cualquier grupo carbociclilo o heterociclilo son alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi o alquiltio, conteniendo cada uno de 1 a 5 átomos de carbono; halógeno; o fenilo opcionalmente sustituido.

 En el caso de cualquier grupo alquilo o cualquier carbono del anillo insaturado en cualquier grupo carbociclilo o heterociclilo, la lista incluye un grupo divalente tal como oxo o
20 imino, que puede estar sustituido con amino opcionalmente sustituido, R^a o $-OR^a$. Los grupos preferidos son oxo, imino, alquilimino, oximino, alquiloximino o hidrazono.

 Cualquier grupo amino, cuando se sustituya y donde sea apropiado, puede sustituirse con uno o dos sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de la lista: alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, $-OR^a$ y grupos acilo. Como
25 alternativa, dos sustituyentes junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterociclilo, preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, que puede estar sustituido y puede contener otros heteroátomos, por ejemplo, morfolino, tiomorfolino o piperidinilo.

 El término acilo incluye los restos de ácidos que contienen azufre y fósforo, así como
30 ácidos carboxílicos. Típicamente, los restos están incluidos en las fórmulas generales $-C(=X^a)R^c$, $-S(O)_pR^c$ y $-P(=X^a)(OR^a)(OR^a)$, en las que el X^a apropiado es O o S, R^c es como se ha definido para R^a , $-OR^a$, $-SR^a$, amino opcionalmente sustituido o acilo; y p es 1 ó 2. Los grupos preferidos son $-C(=O)R^d$, $-C(=S)R^d$ y $-S(O)_pR^d$ en los que R^d es alquilo, alcoxi C_1 a C_5 , alquiltio C_1 a C_5 , fenilo, heterociclilo o amino, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

35 Los complejos de los compuestos de la invención se forman habitualmente a partir de

una sal de la fórmula MAN_2 , en la que M es un catión de metal divalente, por ejemplo, cobre, manganeso, cobalto, níquel, hierro o cinc y An es un anión, por ejemplo, cloruro, nitrato o sulfato.

5 En casos en los que los compuestos de la invención existen en forma de isómeros E y Z, la invención incluye los isómeros individuales así como las mezclas de los mismos.

En casos en los que los compuestos de la invención existen en forma de isómeros tautoméricos, la invención incluye los tautómeros individuales así como mezclas de los mismos.

10 En casos en los que los compuestos de la invención existen en forma de isómeros ópticos, la invención incluye los isómeros individuales así como mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención tienen actividad como fungicidas, especialmente contra enfermedades fúngicas de vegetales, por ejemplo moho y particularmente oídio de los cereales (*Erysiphe graminis*) y mildiú de la vid (*Plasmopara viticola*), espiga blanca del arroz (*Piricularia oryzae*), mancha ocular del trigo (*Pseudocercospora herpoirichoides*), añublo de la vaina (*Pellicularia sasakii*), podredumbre gris (*Boirotis cinerea*), marchitamiento fúngico (*Rhizoctonia solani*), roya anaranjada (*Puccinia recondita*), tizón tardío del tomate o de la patata (*Phytophthora infestans*), sarna del manzano (*Venturia inaequalis*), mancha de la gluma (*Leptosphaeria nodorum*). Otros hongos contra los cuales pueden ser activos los compuestos incluyen otros oídios, otras royas y otros patógenos generales de origen deuteromicético, 15 ascomicético, ficomicético y basidiomicético.

20 Por lo tanto, la invención también proporciona un método para combatir hongos en un lugar infestado o que puede infestarse con ellos, que comprende aplicar al lugar un compuesto de fórmula I.

25 La invención también proporciona una composición agrícola que comprende un compuesto de fórmula I mezclado con un disolvente o vehículo aceptable desde el punto de vista agrícola.

Por supuesto, la composición de la invención puede incluir más de un compuesto de la invención.

30 Además, la composición puede comprender uno o más ingredientes activos adicionales, por ejemplo, compuestos que se sabe que tienen propiedades reguladoras del crecimiento de las plantas, herbicidas, fungicidas, insecticidas, acaricidas, antimicrobianas o antibacterianas. Como alternativa, el compuesto de la invención puede usarse secuencialmente con el otro principio activo.

35 El diluyente o vehículo en la composición de la invención puede ser un sólido o un líquido opcionalmente en asociación con un agente de superficie activa, por ejemplo, un agente

dispersión, agente emulsionante o agente humectante. Los agentes de superficie activa adecuados incluyen compuestos aniónicos tales como un carboxilato, por ejemplo, un carboxilato de metal de un ácido graso de cadena larga; un *N*-acilsarcosinato; mono- o di-ésteres de ácido fosfórico con etoxilatos de alcoholes grasos o alquil fenol etoxilatos o sales de dichos ésteres; sulfatos de alcoholes grasos tales como dodecil sulfato sódico, octadecil sulfato sódico o cetil sulfato sódico; sulfatos de alcoholes grasos etoxilados; alquifenol sulfatos etoxilados; sulfonatos de lignina; sulfonatos de petróleo; alquil-aril sulfonatos tales como alquil-benceno sulfonatos o alquilnaftaleno sulfonatos inferiores, por ejemplo butil-naftaleno sulfonato; sales de condensados de naftaleno-formaldehído sulfonadas; sales de condensados de fenol-formaldehído sulfonadas; o sulfonatos más complejos, tales como los sulfonatos de amida, por ejemplo, el producto de condensación sulfonado de ácido oleico y *N*-metil taurina; los sulfosuccinatos de dialquilo, por ejemplo, el sulfonato sódico de succinato de dioctilo; derivados ácidos de materiales alquil glucósidos y alquil poliglucósidos y sus sales de metales, por ejemplo, materiales de citrato o tartrato de alquil poliglucósido; o mono-, di- y tri-alquil ésteres de ácido cítrico y sus sales de metales.

Agentes no iónicos incluyen productos de condensación de ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas de ácidos grasos o fenoles sustituidos con alquilos o alquenos grasos con etileno y/u óxido de propileno; ésteres grasos de éteres de alcohol polihídrico, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán; productos de condensación de dichos ésteres con óxido de etileno, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán; alquil glucósidos y materiales de alquil poliglucósido; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; glicoles acetilénicos, tales como 2,4,7,9-tetrametil-5-decino-4,7-diol, glicoles acetilénicos etoxilados; copolímeros de injerto basados en acrílico; tensioactivos de siloxilano alcoxilado; o tensioactivos de tipo imidazolina, por ejemplo, 1-hidroxietil-2-alquilimidazolina.

Ejemplos de un agente catiónico de superficie activa incluyen, por ejemplo, una mono-, di- o poliamina alifática en forma de un acetato, naftalenato u oleato; una amina que contiene oxígeno tal como un óxido de amina, polioxietileno alquilamina o polioxipropileno alquilamina; una amina unida a una amida preparada mediante la condensación de un ácido carboxílico con una di- o poliamina; o una sal de amonio cuaternario.

Las composiciones de la invención pueden tomar cualquier forma conocida en la técnica para la formulación de compuestos químicos agrícolas, por ejemplo, una solución, un aerosol, una dispersión, una emulsión acuosa, una microemulsión, un concentrado dispersable, un polvo de uso externo, un tratamiento de semillas, un fumigante, un humo, un polvo dispersable, un concentrado emulsificable, gránulos o una tira impregnada. Por otra parte, puede estar en una forma adecuada para su aplicación directa o como un concentrado o

composición primaria que requiere disolución con una cantidad adecuada de agua u otro disolvente antes de su aplicación.

5 Un concentrado dispersable comprende un compuesto de la invención disuelto en uno o más disolventes miscibles en agua o semi-miscibles en agua junto con uno o más materiales de superficie activa o poliméricos. La adición de la formulación a agua da como resultado la cristalización del principio activo, controlándose el proceso mediante los tensioactivos y/o polímeros dando como resultado una dispersión una dispersión fina.

Un polvo de uso externo comprende un compuesto de la invención mezclado y molido íntimamente con un disolvente pulverulento sólido, por ejemplo, caolín.

10 Un concentrado emulsionable comprende un compuesto de la invención disuelto en un disolvente inmisible en agua que forma una emulsión o una microemulsión cuando se añade al agua en presencia de un agente emulsificador.

15 Un sólido granular comprende un compuesto de la invención asociado con disolventes similares a los que pueden emplearse en polvos de uso externo, pero la mezcla se granula por métodos conocidos. Como alternativa comprende el principio activo absorbido o revestido en un vehículo granular preformado, por ejemplo, tierra de Fuller, atapulgita, sílice o polvo de piedra caliza.

20 Los polvos, gránulos o granos humectables, comprenden por lo general el principio activo mezclado con tensioactivos adecuados y un disolvente de polvo inerte tal como arcilla o tierra de diatomeas.

Otro concentrado adecuado es un concentrado de suspensión fluida que se forma moliendo el compuesto con agua u otro líquido, tensioactivos y un agente de suspensión.

25 La concentración del principio activo en la composición de la presente invención, como se aplica a plantas está preferiblemente dentro del intervalo del 0,0001 al 1,0 por ciento en peso, especialmente del 0,0001 al 0,01 por ciento en peso. En una composición primaria, la cantidad de principio activo puede variar ampliamente y puede ser, por ejemplo, del 5 al 95 por ciento en peso de la composición.

30 La invención se aplica generalmente a semillas, plantas o a sus hábitats. Por lo tanto, el compuesto puede aplicarse directamente al suelo antes, durante o después de la siembra de manera que la presencia del compuesto activo en el suelo puede controlar el crecimiento de hongos que pueden atacar las semillas. Cuando se trata directamente el suelo, el compuesto activo puede aplicarse de cualquier manera que le permita mezclarse íntimamente con el suelo tal como pulverizando, difundiendo una forma sólida de gránulos o aplicando el principio activo al mismo tiempo que se siembra introduciéndolo en la misma sembradora que las semillas.

35 Una proporción de aplicación adecuada esta en el intervalo de 5 a 1000 g por hectárea, más

preferiblemente de 10 a 500 g por hectárea.

5 Como alternativa, el compuesto activo puede aplicarse directamente a la planta, por ejemplo, pulverizando o espolvoreando tanto en el momento en que el hongo ha empezado a aparecer en la planta o como medida protectora antes de la aparición del hongo. En ambos casos el modo preferido de aplicación es por pulverización foliar. Por lo general, esto es importante para obtener un control bueno de hongos en las primeras etapas del crecimiento de la planta, puesto que este es el momento en el que la planta puede dañarse más gravemente. El pulverizador o el polvo pueden contener convenientemente un herbicida pre- o post-aparición, si esto fuera necesario. Algunas veces, es posible tratar las raíces, los bulbos, los tubérculos u otras propagaciones de una planta antes o durante la plantación, por ejemplo, sumergiendo las raíces en un líquido adecuado o en una composición sólida. Cuando el compuesto activo se aplica directamente a la planta, una proporción adecuada es de 0,025 a 5 kg por hectárea, preferiblemente de 0,05 a 1 kg por hectárea.

10 Además, los compuestos de la invención pueden aplicarse a frutos, vegetales o semillas cosechados para prevenir la infección durante su almacenamiento.

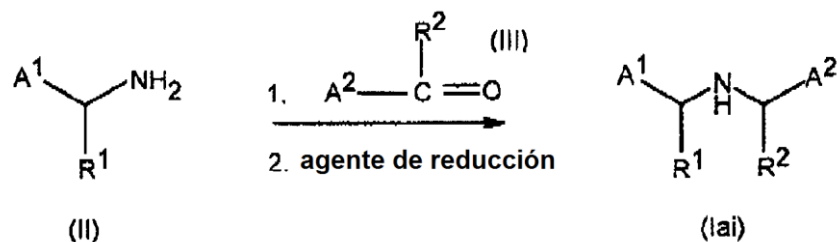
15 Además, los compuestos de la invención pueden aplicarse a plantas o partes de las mismas que se han modificado genéticamente para que muestren un rasgo, tal como resistencia a hongos y/o a herbicidas.

20 Además, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar infestaciones por hongos en madera y en aplicaciones públicas. También, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar infestaciones de insectos y hongos en animales domésticos y de granja.

Los compuestos de la invención pueden prepararse, de manera conocida, mediante una diversidad de maneras.

25 Los compuestos de fórmula Iai, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{NHCH}(\text{R}^2)-$, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 1. Los compuestos de fórmula II o sus sales clorhidrato pueden condensarse con compuestos de fórmula III y el intermedio reducirse con un reactivo adecuado tal como cianoborohidruro sódico para dar compuestos de fórmula Iai.

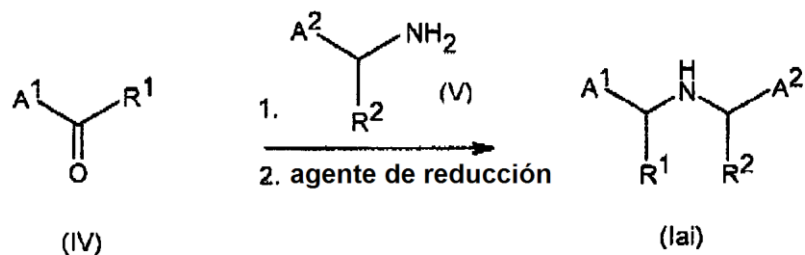
Esquema 1



Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por métodos descritos en la solicitud internacional PCT/GS/99/00304.

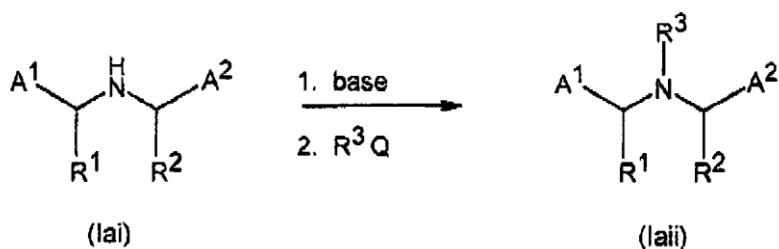
Los compuestos de fórmula Iai también pueden prepararse haciendo reaccionar 5 compuestos de fórmula IV con compuestos de fórmula V de la misma manera que la anterior (Esquema 2).

Esquema 2



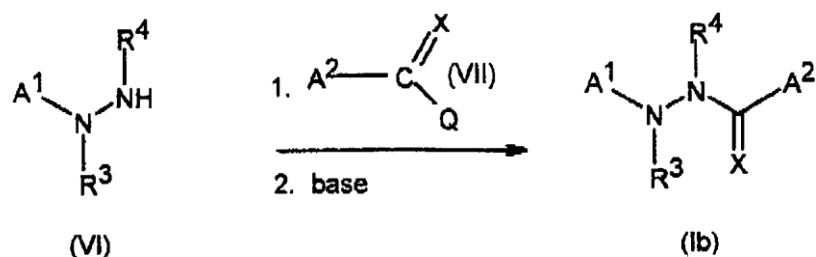
Los compuestos de fórmula Iaii, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^2)-$ y R^3 no es hidrógeno, pueden prepararse haciendo reaccionar 10 compuestos de fórmula Iai con una base y R^3Q , donde Q es un grupo saliente tal como un halógeno. Una base adecuada es trietilamina (Esquema 3).

Esquema 3



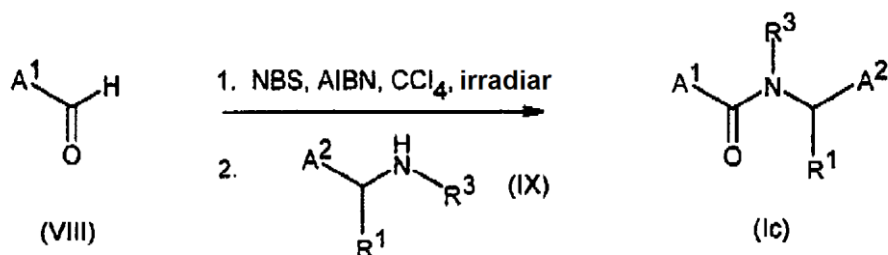
Los compuestos de fórmula Ib, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{X})-$, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 4 haciendo 15 reaccionar compuestos de fórmula VI con compuestos de fórmula VII, donde Q es un grupo saliente tal como halógeno, preferiblemente cloro. Una base preferida es trietilamina.

Esquema 4



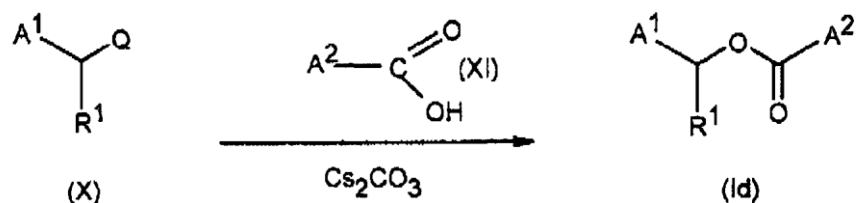
Los compuestos de fórmula Ic, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^1)-$, pueden prepararse por bromación por radicales de compuestos de fórmula VIII, seguido de reacción de estos intermedios con compuestos de fórmula IX de acuerdo con el esquema 5. Las condiciones de reacción preferidas son irradiación de una solución de VIII en tetracloruro de carbono en presencia de *N*-bromosuccinimida y una cantidad catalítica de 2,2'-azobisisobutironitrilo, seguido de la adición de IX.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula Id, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, pueden prepararse en relación al esquema de reacción 6 mediante la formación de la sal de cesio de compuestos de fórmula XI seguido de reacción con compuestos de fórmula X en los que Q es un grupo saliente adecuado, tal como cloro.

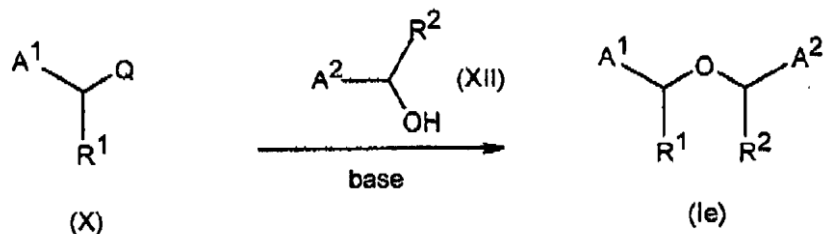
Esquema 6



Los compuestos de fórmula Ie, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{OCH}(\text{R}^2)-$, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula XII con una base adecuada tal como hidruro sódico seguido de reacción del anión resultante con compuestos de fórmula X, donde Q es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, de acuerdo con el

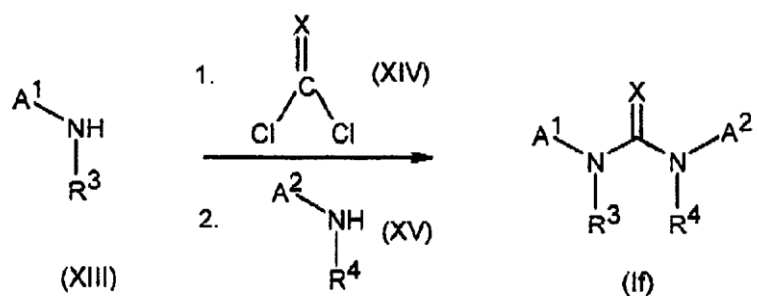
esquema de reacción 7.

Esquema 7



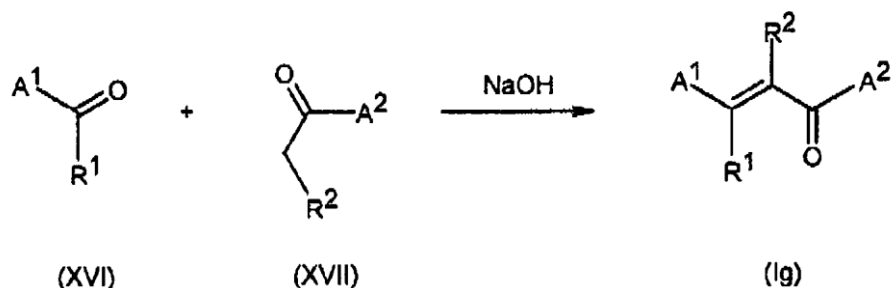
5 Los compuestos de fórmula If, es decir, compuestos de la fórmula general I en la que L es $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{X})\text{N}(\text{R}^4)-$ y X es O o S, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 8 por reacción de compuestos de fórmula XIII con compuestos de fórmula XIV, donde X es O o S, seguido de la adición de compuestos de fórmula XV. El orden de adición de compuestos de las fórmulas XIII y XV puede ser inverso.

Esquema 8



10 Los compuestos de fórmula Ig, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)\text{C}(=\text{O})-$, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 9 por reacción de compuestos de fórmula XVI con compuestos de fórmula XVII en presencia de hidróxido sódico.

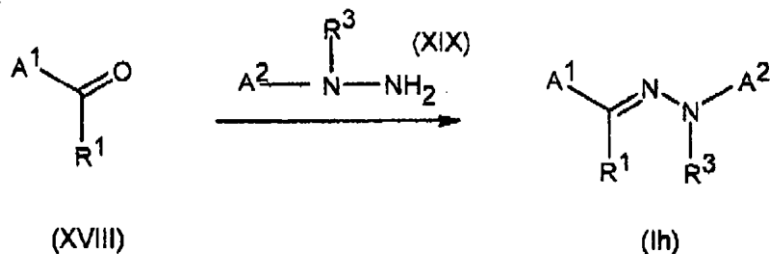
Esquema 9



15 Los compuestos de fórmula Ih, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)-$, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula XVIII con

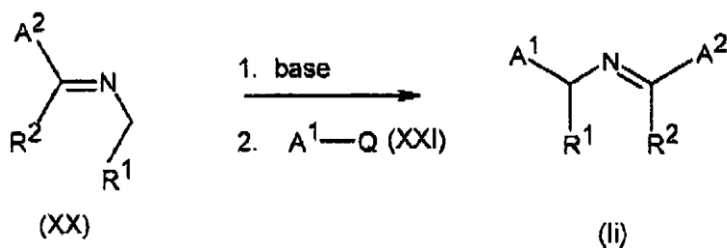
compuestos de fórmula XIX de acuerdo con el esquema de reacción 10.

Esquema 10



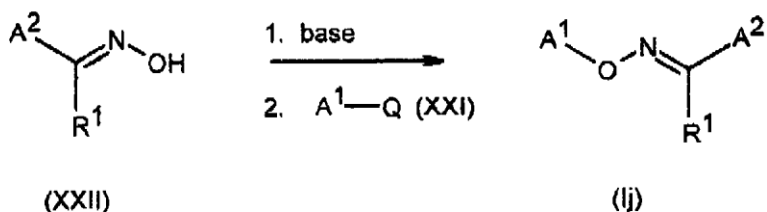
- 5 Los compuestos de fórmula Ii, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}=\text{C}(\text{R}^2)-$, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 11 haciendo reaccionar compuestos de fórmula XX con una base, seguido de reacción con compuestos de fórmula XXI, donde Q es un grupo saliente adecuado, preferiblemente cloro. Una base adecuada es hidruro sódico. Los compuestos de fórmula XX son conocidos o pueden prepararse de manera conocida por un químico experto.

Esquema 11



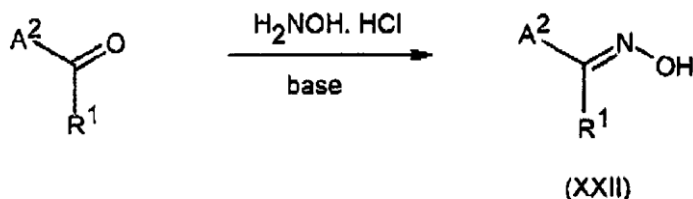
- 10 Los compuestos de fórmula Ij, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^1)-$, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 12 mediante la reacción de compuestos de fórmula XXII con una base, seguido de reacción con compuestos de fórmula XXI, donde Q es un grupo saliente adecuado, preferiblemente cloro. Una base adecuada es hidruro sódico.

Esquema 12



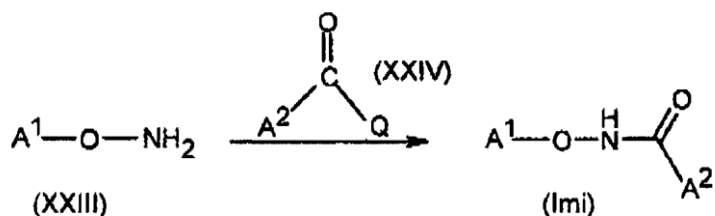
- 15 Los compuestos de fórmula XXII pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 13.

Esquema 13



5 Los compuestos de fórmula Imi, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es -O-NHC(=O)-, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 14 mediante la reacción de compuestos de fórmula XXIII con compuestos de fórmula XXIV, donde Q es un grupo saliente adecuado.

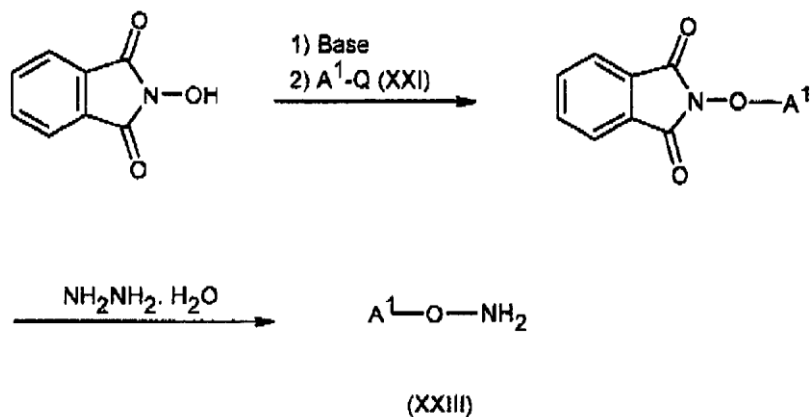
Esquema 14



10 Los compuestos de fórmula XXIV pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos hidroxilo por métodos conocidos para el químico experto. Los compuestos de fórmula XXIV pueden aislarse y usarse de acuerdo con el esquema 14 o generarse *in situ* y usarse sin aislamiento. Un método típico, conocido para el químico experto, usa carbonildiimidazol para generar compuestos de fórmula XXIV *in situ*.

Los compuestos de fórmula XXIII pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 15.

Esquema 15



15 Los compuestos de fórmula Imii, es decir, compuestos de fórmula general I en la que L

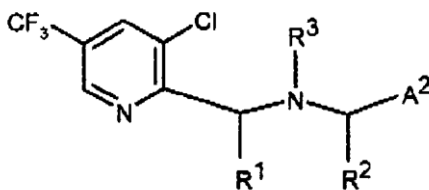
N-[[3-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]-N-[1-(3,4-difluorofenil)-etil]amina (Compuesto 23)

Se disolvieron trietilamina (0,08 ml) y 1-(3,4-difluorofenil)-1-etanamina (0,11 g) en ortoformiato de trimetilo (10 ml). Se añadió 3-cloro-(5-trifluorometil)-piridin-2-carboxaldehído (0,15 g) y la solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron cianoborohidruro sódico (1 ml, solución 0,1 M en tetrahidrofurano) y ácido acético (0,07 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron salmuera (5 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto del título. R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,6 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 3,9 (1H, s), 7,1-7,3 (3H, m), 7,9 (1H, s) y 8,8 (1H, s).

Ejemplo 32-[Acetil(bencil)amino]-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]acetato de etilo (Compuesto 4)

A una solución del compuesto 1 (0,6 mmol) en éter dietílico se le añadió trietilamina (0,7 mmol) seguido de cloruro de acetilo en éter dietílico (0,7 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente antes de la adición de ácido clorhídrico (8 ml, 2 M). La fase orgánica se aisló, se lavó con bicarbonato sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir el compuesto del título, R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) (ppm) δ 1,2 (3H, t), 2,3 (3H, s), 4,2 (2H, c), 4,8 (2H, c), 6,8-7,1 (6H, m), 7,5 (1H, s) y 8,5 (1H, s).

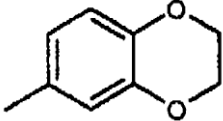
Los siguientes compuestos de fórmula Iz (véase Tabla A), es decir, compuestos de fórmula general I en la que A^1 es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo y L es -CH(R¹)N(R³)CH(R²)-, pueden prepararse por métodos análogos a los de los Ejemplos 1, 2 y 3. Los materiales de partida de amina se obtuvieron usando métodos descritos en la solicitud internacional PCT/GB/99/00304.

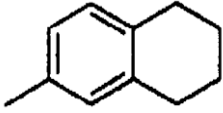
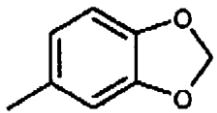


(Iz)

Tabla A

Comp.	R ¹	R ²	R ³	A ²	p.f./°C
1	EtOC(=O)-	H	H	fenilo	aceite
2	EtOC(=O)-	H	H	2-Cl-fenilo	aceite
3	EtOC(=O)-	H	H	3,4-metilendioxfenilo	aceite
4	EtOC(=O)-	H	MeC(=O)-	fenilo	aceite

Comp.	R ¹	R ²	R ³	A ²	p.f./°C
5	EtOC(=O)-	H	MeOCH ₂ C(=O)-	fenilo	aceite
6	EtOC(=O)-	H	MeOC(=O)- C(=O)-	fenilo	104-7
7	EtOC(=O)-	H	MeC(=O)-	2-Cl-fenilo	77-81
8	EtOC(=O)-	H	MeOCH ₂ C(=O)-	2-Cl-fenilo	aceite
9	EtOC(=O)-	H	MeOC(=O)- C(=O)-	2-Cl-fenilo	128,3 1
10	EtOC(=O)-	H	MeC(=O)-	3,4- metilendioxfenilo	aceite
11	EtOC(=O)-	H	MeOCH ₂ C(=O)-	3,4- metilendioxfenilo	aceite
12	EtOC(=O)-	H	MeOC(=O)- C(=O)-	3,4- metilendioxfenilo	106-9
13	H	MeOC(=O)CH ₂ -	H	fenilo	aceite
14	H	EtOC(=O)CH ₂ -	H	fenilo	aceite
15	H	H	H	fenilo	aceite
16	H	H	H	2-Cl-6-F-fenilo	aceite
17	H	Me	H	2-Cl-fenilo	aceite
18	H	Me	H	2,6-diF-fenilo	aceite
19	H	Me	H		aceite
20	H	Me	H	4-tolilo	aceite
21	H	H	H	2,5-diF-fenilo	aceite
22	H	Me	H	4-NO ₂ -fenilo	aceite
23	H	Me	H	3,4-diF-fenilo	aceite
24	H	H	H	2-Cl-fenilo	aceite
25	H	H	H	4-PhO-fenilo	aceite
26	H	H	H	2-NO ₂ -fenilo	aceite
27	Me	H	H	2-Cl-fenilo	117
28	Me	H	H	2-NO ₂ -fenilo	136
29	H	Me	H	fenilo	aceite
30	H	Me	H	3-CF ₃ O-fenilo	aceite

Comp.	R ¹	R ²	R ³	A ²	p.f./°C
31	H	Me	H	4-CF ₃ O-fenilo	aceite
32	H	Me	H		aceite
33	H	Me	H	4-Cl-fenilo	aceite
34	H	Me	H	4-Br-fenilo	aceite
35	Me	H	H	ciclohexilo	aceite
36	Me	H	H	2-F-fenilo	aceite
37	Me	H	H	4-Cl-fenilo	aceite
38	Me	H	H	2,5-diMeO-fenilo	aceite
39	Me	H	H	2-Cl-6-F-fenilo	aceite
40	Me	H	H	2-Br-fenilo	aceite
41	Me	H	H	3-CF ₃ O-fenilo	aceite
42	Me	H	H	4-MeS-fenilo	aceite
43	Me	H	H	2,5-xililo	aceite
44	H	H	H	ciclohexilo	aceite
45	H	H	H	3-Br-fenilo	aceite
46	H	H	H	4-Me ₂ N-fenilo	aceite
47	H	H	H	4-Cl-fenilo	aceite
48	H	H	H	2-F-fenilo	aceite
49	H	H	H	2,5-diMeO-fenilo	aceite
50	H	H	H	2-Br-fenilo	aceite
51	H	H	H	4-NO ₂ -fenilo	aceite
52	H	H	H	2,5-xililo	aceite
53	H	Me	H		aceite
54	H	H	H	pentaF-fenilo	aceite

A continuación, se presentan la R.M.N. H¹ o los datos espectrales de masa de los compuestos de la Tabla A que no eran sólidos a temperatura ambiente.

Compuesto 1

- 5 R.M.N. H¹ (CDCl₃) δ (ppm) 1,2 (3H, t), 2,9 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 4,2 (2H, m), 5,0 (1H, s), 7,4-7,2 (5H, m), 7,9 (1H, s), 8,7 (1 H, s).

Compuesto 2

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,2 (3H, t), 3,1 (1H, s ancho), 4,0 (2H, c), 4,2 (2H, m), 5,1 (1H, s), 7,5-7,2 (4H, m), 8,0 (1 H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 3

5 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,2 (3H, t), 2,4 (1H, s ancho), 3,8 (2H, c), 4,2 (2H, m), 5,0 (1H, s), 5,9 (2H, s), 6,74 (1H, d), 6,76 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,9 (1H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 4

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,2 (3H, t), 2,3 (3H, s), 4,2 (2H, c), 4,8 (2H, c), 6,8-7,1 (6H, m), 7,5 (1H, s), 8,5 (1H, s).

10 Compuesto 5

m/z (IQPA) 445 (M+H)⁺.

Compuesto 8

m/z (IQPA) 479 (M+H)⁺.

Compuesto 10

15 m/z (IQPA) 487 (M)

Compuesto 11

m/z (IQPA) 459 (M+H)⁺.

Compuesto 13

20 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,7 (1H, dd), 2,9 (1H, dd), 3,6 (3H, s), 3,9 (2H, s), 4,2 (1H, m), 7,3 (5H, m), 7,8 (1H, s), 8,8 (1 H, m).

Compuesto 14

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,2 (3H, t), 2,7 (1H, dd), 2,8 (1H, dd), 3,9 (2H, s), 4,1 (2H, c), 4,2 (1H, m), 7,2-7,4 (5H, m), 7,8 (1H, s), 8,8 (1H, s).

Compuesto 15

25 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 4,2 (2H, s), 5,3 (2H, s), 7,3 (6H, m), 8,8 (1H, s), 8,9 (1H, s).

Compuesto 16

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,7 (1H, s ancho), 4,05 (4H, s), 6,9-7,2 (3H, m), 7,8 (1H, s), 8,6 (1H, s).

Compuesto 17

30 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,5 (1H, s ancho), 3,9 (2H, m), 4,3 (1H, c), 7,1-7,3 (3H, m) 7,5 (1H, m) 7,8 (1H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 18

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,5 (3H, d), 2,6 (1H, s ancho), 3,8 (1H, m), 4,0 (1 H, m) 4,3 (1H, c), 6,8 (2H, m) 7,1 (1H, m) 7,8 (1H, s) 8,6 (1H, s).

35 Compuesto 19

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,6 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 4,0 (2H, s), 4,3 (4H, s), 6,8 (2H, s), 6,9 (1H, s), 7,9 (1H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 20

5 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,5 (3H, d), 2,4 (3H, s), 2,8 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 4,0 (2H, m), 7,2 (2H, d), 7,3 (2H, d), 7,8 (1 H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 21

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,5 (1H, s ancho), 4,0 (2H, s), 4,1 (2H, s), 6,8 (2H, m), 7,2 (1H, m), 7,8 (1H, s), 8,6 (1H, s).

Compuesto 22

10 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,5 (1H, s ancho), 3,86 (2H, s), 3,9 (1H, m), 7,5 (2H, d), 7,8 (1H, s), 8,1 (2H, d), 8,7 (1H, s).

Compuesto 23

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,6 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 3,9 (1H, s), 7,1-7,3 (3H, m), 7,9 (1H, s), 8,8 (1H, s).

15 Compuesto 24

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 4,1 (4H, m), 4,4 (1H, dd), 4,6 (1H, dd), 6,5 (1H, s ancho), 7,2-7,4 (5H, m), 7,8 (1H, s), 8,6 (1H, s).

Compuesto 25

20 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 3,9 (1H, dd), 4,2 (1H, dd), 4,4 (2H, m), 6,0 (1H, s ancho), 6,9-7,0 (5H, m), 7,2-7,4 (4H, m), 8,0 (1H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 26

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 4,3 (2H, m), 4,7 (2H, m), 7,0 (1H, s ancho), 7,6 (1H, m), 7,7 (2H, m), 7,9 (1H, s), 8,2 (1H, m), 8,6 (1H, s).

Compuesto 29

25 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,5 (3H, s), 2,6 (1H, s ancho), 3,9 (1H, c), 4,0 (2H, s), 7,2-7,4 (5H, m), 7,8 (1H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 30

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,6 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 3,9 (2H, s), 4,0 (2H, s), 7,0 (1H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 7,8 (1H, s), 8,7 (1H, s).

30 Compuesto 31

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,5 (3H, d), 2,7 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 6,5 (1H, m), 7,1 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,9 (1H, s), 8,8 (1H, s).

Compuesto 32

35 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,5 (3H, d), 1,8 (4H, m), 2,8 (4H, m), 3,8 (1H, c), 4,0 (2H, s), 7,1 (3H, m), 7,9 (1H, s), 8,8 (1H, s).

Compuesto 33

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,42 (3H, d), 2,62 (1H, ancho, s), 3,83 (1H, c), 3,92 (2H, s), 7,3 (4H, s), 7,82 (1H, s); 8,75 (1H, s).

Compuesto 34

5 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,42 (3H, d), 2,58 (1H, s, ancho), 3,82 (1H, c), 3,92 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,72 (1H, s).

Compuesto 35

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 1,38 (3H, d), 4,35 (1H, c), 7,85 (1H, s), 8,75 (1H, s).

10 Compuesto 36

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,38 (3H, d), 2,35 (1H, ancho, s), 3,68 (2H, m), 4,42 (1H, c), 6,95 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,16 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,82 (1H, s), 8,75 (1H, s).

Compuesto 37

15 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 1,38 (3H, d), 3,56 (2H, m), 4,4 (1H, c), 7,88 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Compuesto 39

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,3 (3H, d), 2,7 (1H, ancho, s), 3,8 (2H, s), 4,4 (1H, c), 6,75 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,72 (1H, s), 8,55 (1H, s).

Compuesto 40

20 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,41 (3H, d), 2,3 (1H, ancho, s), 3,72 (2H, m), 4,25 (1H, c), 7,05-7,5 (4H, m), 7,85 (1H, s), 8,75 (1H, s).

Compuesto 41

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,38 (3H, d), 2,4 (1H, s, ancho), 3,6 (2H, m), 4,4 (1H, c), 7,05-7,5 (4H, m), 7,88 (1H, s), 8,78 (1H, s).

25 Compuesto 42

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,38 (3H, d), 2,48 (3H, s), 3,6 (2H, m), 4,45 (1H, c), 7,2 (4H, m), 7,88 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Compuesto 43

30 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,25 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,5 (1H, ancho, s), 3,58 (2H, m), 4,48 (1H, c), 6,9-7,08 (3H, m), 7,9 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Compuesto 44

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 2,53 (2H, d), 4,1 (2H, s), 7,85 (1H, s), 8,75 (1H, s).

Compuesto 45

35 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 3,85 (1H, s), 4,1 (1H, s), 7,9 (1H, s),

8,75 (1H, s).

Compuesto 46

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 7,8 (1H, s), 8,68 (1H, s), 3,5 (1H, m), 3,9 (2H, m), 4,1 (1H, m).

5 Compuesto 47

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 3,86 (2H, s), 4,08 (2H, s), 7,90 (1H, s), 8,72 (1H, s).

Compuesto 48

10 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 2,65 (1H, s, ancho), 3,98 (2H, s), 4,15 (2H, s), 7,9 (1H, s), 8,75 (1H, s).

Compuesto 49

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,88 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,72 (1H, s).

Compuesto 50

15 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 4,0 (2H, s), 4,1 (2H, s), 7,85 (1H, s), 8,70 (1H, s).

Compuesto 51

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 2,65 (1H, ancho, s), 3,83 (2H, s), 4,0 (2H, s), 7,8 (1H, s), 8,65 (1H, s).

20 Compuesto 52

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 3,83 (2H, s), 4,18 (2H, s), 7,9 (1H, s), 8,75 (1H, s).

Compuesto 53

25 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, d), 2,5 (1H, s ancho), 3,8 (1H, c), 3,9 (2H, s), 6,0 (2H, s), 6,8-6,9 (3H, m), 7,9 (1H, s), 8,7 (1H, s).

Compuesto 54

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) picos seleccionados en 7,75 (1H, s), 8,80 (1H, s).

Ejemplo 4

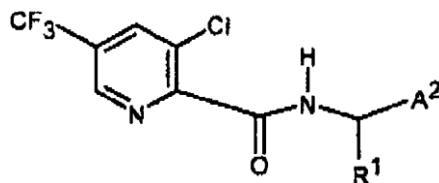
N-2-(Feniletíl)-3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinacarboxamida

30 (Compuesto 206)

Se disolvió 3-cloro-(5-trifluorometil)piridin-2-carboxaldehído (0,15 g) en tetracloruro de carbono (10 ml). Se añadieron 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,002 g) y *N*-bromosuccinimida (0,16 g) y la mezcla se calentó a reflujo usando una lámpara solar. Después de 45 minutos, la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió (R)-(+)- α -metilbencilamina (0,09 g) en tetracloruro de carbono (0,3 ml), se agitó durante 20 minutos a 0 °C y después durante 3 horas a temperatura

ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar el compuesto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto del título, p.f. 88 °C.

5 Los siguientes compuestos de fórmula Ix (véase Tabla B), es decir, compuestos de fórmula general I en los que A¹ es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo y L es -C(=O)NHCH(R¹)-, pueden prepararse por métodos análogos a los del Ejemplo 4.



(Ix)

Tabla B

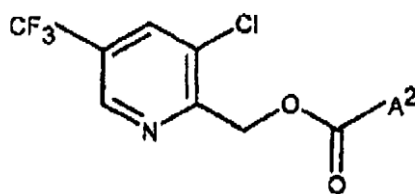
Comp.	R ¹	A ²	p.f. (°C)
201	H	2,6-diF-fenilo	137
202	Me	2,6-diF-fenilo	97
203	H	2-Cl-fenilo	100-7
204	H	2,6-diCl-fenilo	114-6
205	Me	2-Cl-fenilo	120
206	Me	fenilo	88
207	Me	4-Cl-fenilo	129
208	Me	4-Br-fenilo	139
209	Me	3,4-diF-fenilo	127
210	Me		123
211	Me	4-CF ₃ O-fenilo	95
212	Me	3-CF ₃ O-fenilo	114
213	Me		125
214	Me		129

Comp.	R ¹	A ²	p.f. (°C)
215	H	4-tolilo	113

Ejemplo 52-Clorobenzoato de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metiloCompuesto 301

5 A una solución de ácido 2-clorobenzoico (0,1 g) en dimetilformamida se le añadió carbonato de cesio (0,1 g) y la solución resultante se agitó durante hora. Se añadió 3-cloro-2-(clorometil)-5-trifluorometil piridina (0,14 g) y se continuó la agitación durante 48 horas más. La solución se diluyó con éter dietílico (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó para dar un producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice (petróleo/éter dietílico 7:3) dio el compuesto del título, R.M.N. H¹ (CDCl₃) δ (ppm) 5,6 (2H, s), 7,3 (1H, m), 7,4 (2H, m) 7,87 (1H, s), 7,88 (1H, d) y 8,8 (1H, s).

10 Los siguientes compuestos de fórmula Iw (véase Tabla C), es decir, compuestos de fórmula general I en la que A¹ es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo y L es -CH₂O(C=O)-, pueden prepararse por métodos análogos a los del Ejemplo 5.



(Iw)

15

Tabla C

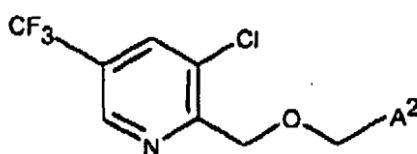
Comp.	A ²	p.f./°C
301	2-Cl-fenilo	aceite
302	2,6-diCl-fenilo	93-5

Ejemplo 6[3-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil(2,4-diclorobencil)éter(Compuesto 401)

20 A una solución de 2,4-diclorobencil alcohol (0,27 g) en tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (1,1 equivalentes). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición gota a gota de 3-cloro-2-(clorometil)-5-trifluorometil piridina (0,35 g) en tetrahidrofurano. Después, la solución se

agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se trató con una solución de tetrahidrofurano/metanol y después se evaporó el disolvente. El resto se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para producir el producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice (95:5 de petróleo/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título, R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 4,8 (2H, s), 4,9 (2H, s), 7,3 (1H, m), 7,4 (1H, m), 7,5 (1H, m) 8,0 (1H, s) y 8,8 (1H, m).

Los siguientes compuestos de fórmula Iv (véase Tabla D), es decir, compuestos de fórmula general I en la que A^1 es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo y L es -CH₂OCH₂-, pueden prepararse por métodos análogos a los del Ejemplo 6.



(iv)

Tabla D

Comp.	A ²	p.f./°C
401	2,4-diCl-fenilo	aceite
402	2,6-diCl-fenilo	aceite

A continuación, se presentan los datos de la R.M.N. H^1 de los compuestos de la Tabla D que no son sólidos a temperatura ambiente.

15 Compuesto 402

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 4,9 (2H, s), 5,0 (2H, s), 7,2 (1H, m), 7,3 (2H, m), 8,0 (1H, s), 8,8 (1H, s).

Ejemplo 7

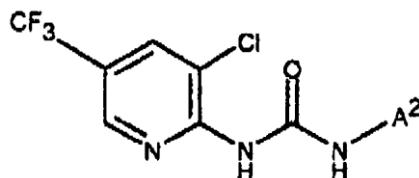
N-[2-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]-N-(2,6-diclorofenil)urea

20 (Compuesto 501)

Se añadió una solución de trifosgeno (1,1 g) en diclorometano (20 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente a una solución agitada de 2-amino-3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1,96 g) y trietilamina (2 ml) en diclorometano (35 ml). Después de 15 minutos, se añadió rápidamente una solución de 2,6-dicloroanilina (1,62 g) y trietilamina (2 ml) en diclorometano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de la evaporación del disolvente. El resto se suspendió en acetato de etilo y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se lavó con una solución de sulfato ácido potásico, una solución de bicarbonato sódico y después con salmuera. El secado ($MgSO_4$) y la evaporación del

disolvente produjeron el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título, p.f. 155-8 °C.

Los siguientes compuestos de fórmula Iu (véase Tabla E), es decir, compuestos de fórmula general I en la que A¹ es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo y L es -NHC(=O)NH-, pueden prepararse por métodos análogos a los del Ejemplo 7.



(Iu)

Tabla E

Comp.	A ²	p.f./°C
501	2,6-diCl-fenilo	155-8
502	fenilo	173-5
503	2-NO ₂ -fenilo	178-80

Ejemplo 8

10 3-[3-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil-1-(2-nitrofenil)-2-propen-1-ona
(Compuesto 601)

Se disolvió hidróxido sódico (0,55 g) en agua (5 ml) y la solución resultante se diluyó con etanol (3 ml). Se añadió 2-nitroacetofenona (1,8 g) a 20 °C y la solución se agitó durante 5 minutos. Se añadió 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxaldehído (2,25 g) y se continuó la agitación durante 16 horas. La solución se acidificó con ácido acético, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color pardo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de recristalización (petróleo) proporcionó el compuesto del título, 88-9 °C.

Ejemplo 9

20 3-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridincarbaldehído 2-(2-nitrofenil)hidrazona
(Compuesto 701)

Se calentó a reflujo una mezcla de 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxaldehído (1,05 g) y 2-nitrofenilhidrazina (0,76 g) en etanol (75 ml) durante 2,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido de color naranja resultante se aisló por filtración y se recristalizó (petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de

una mezcla de isómeros, p.f. 127-35 °C.

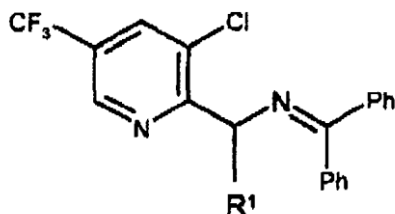
Ejemplo 10

Cianuro de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil] [(difenilmetileno)amino]metilo

(Compuesto 803)

5 A una suspensión de hidruro sódico al 60 % (4,0 g) en dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianuro de [(difenilmetileno)amino]metilo (11,1 g) en dimetilformamida, mientras se mantenía la temperatura entre 0 °C y 2 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (7 ml) en dimetilformamida y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C antes de calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 10 °C, se añadió etanol (3 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Después, se vertió la mezcla de reacción como una corriente ligera en una mezcla vigorosamente agitada de éter dietílico (500 ml) y solución de cloruro de amonio (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de cloruro de amonio (2 x 150 ml), se secó, se filtró y se evaporó para dar un resto. La cromatografía sobre gel de sílice (5:95 de éter dietílico:petróleo) dio el producto del título en forma de un sólido de color pardo pálido, p.f. 108-10 °C.

Los siguientes compuestos de fórmula It (véase Tabla F), es decir, compuestos de fórmula general I en la que A¹ es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo, L es -CH(R¹)N=C(Ph)- y A² es fenilo pueden prepararse por métodos análogos a los del Ejemplo 10.



(It)

Tabla F

Comp.	R ¹	p.f./°C
801	CH ₂ CN	82-4
802	CO ₂ Et	aceite
803	CN	108-10

A continuación, se presentan los datos espectrales de masa del compuesto de la Tabla F que no era sólido a temperatura ambiente.

25 Compuesto 802

m/z (IE) 373 (M⁺-CO₂Et)

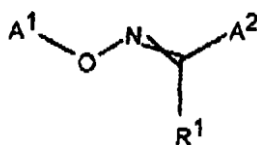
Ejemplo 111-Bifenilil-1-etanona O-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxima
(Compuesto 936)

5 A 4-acetilbifenil oxima (2,5 g) en dimetilformamida (13 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (0,5 g) con refrigeración. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 20 minutos hasta que se produjo la formación de una suspensión. Después, se añadió 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (2,5 g) en dimetilformamida (7 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se trató con isopropanol (2 ml) y se agitó durante 5 minutos antes de verterla en una solución de agua enfriada con hielo/salmuera (300 ml). El precipitado resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 125 ml), los productos orgánicos se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido que tras la trituración (éter dietílico) y la recristalización (tolueno) produjo el compuesto del título, p.f. 122 °C.

Preparación del Material del Partida15 4-Acetilbifenil oxima

A una suspensión de 4-acetilbifenilo (25,4 g) en etanol (230 ml) y agua (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (14,5 g) en agua (25 ml) seguido de solución de hidróxido potásico acuoso al 50 % (40 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a hielo/agua (500 ml) y se acidificó a pH 2 para dar un precipitado. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua hasta que los lavados estuvieron a pH 6 y después se recristalizaron a partir de etanol para dar el compuesto del título.

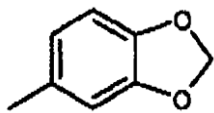
Los siguientes compuestos de fórmula Is (véase Tabla G), es decir, compuestos de fórmula general I en la que L es $-O-N=C(R^1)-$, pueden prepararse por métodos análogos a los del Ejemplo 11. El enlace cruzado en Is indica que los compuestos pueden existir como isómeros cis o trans con respecto al doble enlace. Fue posible el aislamiento de ambos isómeros para algunos compuestos.

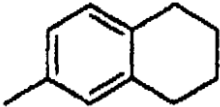


(Is)

Tabla G

Comp.	A ¹	R ¹	A ²	p.f./°C
901	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2-Cl-fenilo	96-7

Comp.	A ¹	R ¹	A ²	p.f./°C
902	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	4-piridilo	205-6
903	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	3-(2-Cl-4-CF ₃ -fenoxi)fenilo	65-7
904	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	2-Cl-6-F-fenilo	119-23
905	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	2,6-diCl-fenilo	136-7
906	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	1-Me-2-pirrolilo	88-9
907	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2-tolilo	aceite
908	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2-tolilo	aceite
909	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	3-CF ₃ -fenilo	aceite
910	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2-CF ₃ -fenilo	aceite
911	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me		aceite
912	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	tBu	2-piridilo	aceite
913	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2-tienilo	aceite
914	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	4-MeO-fenilo	aceite
915	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2,4-xililo	aceite
916	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	6-Me-2-piridilo	aceite
917	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2-naftilo	aceite
918	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	1-naftilo	aceite
919	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	4-EtO-fenilo	aceite
920	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	2-tolilo	aceite
921	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	2-MeO-fenilo	aceite
922	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Et	fenilo	aceite
923	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	3-NO ₂ -fenilo	116-8
924	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	CF ₃	2-tolilo	aceite
925	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	(EtO) ₂ P(=O)-	ciclohexilo	aceite
926	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	-CN	fenilo	76
927	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	fenilo	aceite
928	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	2-NO ₂ -fenilo	aceite
929	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	2-Cl-fenilo	87
930	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	3-tolilo	aceite
931	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	3-piridilo	aceite
932	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	3-piridilo	137-8
933	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	H	1-naftilo	85-90

Comp.	A ¹	R ¹	A ²	p.f./°C
934	3,5-diCl-2-piridilo	Me	2-Cl-fenilo	127
935	3,5-diCl-2-piridilo	Me	2-Cl-fenilo	70-1
936	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	bifeniloilo	122
937	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	-CN	2,6-diCl-fenilo	128-9
938	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	-CN	2,6-diCl-fenilo	71-2
939	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	-CN	2-CN-fenilo	139-43
940	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	-CN	2-Cl-fenilo	83-4
941	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	-CN	2-Cl-fenilo	88
942	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2-MeSO ₂ -fenilo	aceite
943	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Ph	2-naftilo	aceite
944	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	6-MeO-2-naftilo	aceite
945	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	4-F-1-naftilo	aceite
946	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	4-ciclohexil-fenilo	aceite
947	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me		aceite
948	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Pr	4-Cl-fenilo	aceite
949	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	ciclohexilo	aceite
950	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	4-PhO-fenilo	aceite
951	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2,5-diMe-3-furilo	aceite
952	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	3,5-diMe-isotiazol-4-ilo	aceite
953	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Et	2,4-diCl-fenilo	aceite
954	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	2,3-diCl-fenilo	aceite
955	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	-CN	2-piridilo	aceite
956	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	CF ₃	2-tienilo	aceite
957	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	Me	4-piridilo	aceite
958	3-Cl-5-CF ₃ -2-piridilo	4-Cl-fenilo	4-Cl-fenilo	aceite

A continuación, se presentan las R.M.N. H¹ o los datos espectrales de masa de los compuestos de la Tabla G que no eran sólidos a temperatura ambiente.

Compuesto 907

5 R.M.N. H¹ (CDCl₃) δ (ppm) 2,4 (6H, s), 7,2-7,4 (4H, m), 7,95 (1H, s), 8,45 (1H, s).

Compuesto 908

R.M.N. H¹ (CDCl₃) δ (ppm) 2,3 (3H), 2,4 (3H), 7,1 (1H), 7,3 (3H, m), 7,8 (1H), 8,45(1 H).

Compuesto 909

m/z (IE) 382 (M^+).

Compuesto 910

5 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,5 (3H), 7,45 (1H, d), 7,5-7,7 (2H, m), 7,75 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,5 (1H, d).

Compuesto 911

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 0,8 (t), 1,15 (d), 1,4 (quintuplete), 2,0 (s), 2,3 (s), 3,65 (dd), 7,7 (m), 7,95 (m).

Compuesto 912

10 m/z (IE) 357 (M^+).

Compuesto 913

m/z (IE) 320 (M^+).

Compuesto 914

m/z (IE) 330 (M^+).

15 Compuesto 915

m/z (IE) 342 (M^+).

Compuesto 916

m/z (IE) 315 (M^+).

Compuesto 917

20 m/z (IE) 364 (M^+).

Compuesto 918

m/z (IE) 364 (M^+).

Compuesto 919

m/z (IE) 344 (M^+).

25 Compuesto 920

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,35 (s), 2,5 (s), 7,4 (d), 7,8 (m), 7,9 (d).

Compuesto 921

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 3,9 (3H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 7,5-7,75 (2H, m), 7,95 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,5 (1H), 9,1 (1H).

30 Compuesto 922

m/z (IE) 328 (M^+).

Compuesto 924

m/z (IE) 382 (M^+).

Compuesto 925

35 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,3 (m), 2,7 (m), 4,2 (m), 7,75 (d), 7,95 (d).

Compuesto 927 m/z (IE) 314 (M^+).Compuesto 928 m/z (IE) 345 (M^+).5 Compuesto 930R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,35 (d), 7,25 (m), 7,5 (d), 7,9 (d), 8,5 (d), 8,65 (s).Compuesto 931 m/z (IE) 301 (M^+).Compuesto 94210 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,6 (3H, s), 3,05 (3H, s), 8,0 (5H, m), 8,5 (1H, s).Compuesto 943R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 7,4-7,6 (7H, m), 7,8-8,0 (6H, m), 8,5 (1H, d).Compuesto 944 m/z (IE) 393 (M^+).15 Compuesto 945R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,7 (3H, s), 7,15 (1H, dd), 7,5-7,65 (3H, m), 7,95 (1H, d), 8,1-8,25 (2H, m), 8,5 (1H, d).Compuesto 946 m/z (IE) 396 (M^+).20 Compuesto 947 m/z (IE) 368 (M^+).Compuesto 948 m/z (IE) 376 (M^+).Compuesto 94925 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 0,1-1,5 (5H, m), 1,7-1,9 (5H, m), 2,6 (1H, t), 8,0 (1H, m), 8,55 (1H, m).Compuesto 950 m/z (IE) 406 (M^+).Compuesto 95130 m/z (IE) 332 (M^+).Compuesto 952 m/z (IE) 349 (M^+).Compuesto 95335 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 1,4 (3H, t), 3,0 (2H, c), 7,2 (3H, t) isómero, 7,3 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 8,0 (1H, d, m), 8,55 (1H, d, m).

Compuesto 954

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,5 (3H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,5 (1H, d), 7,9 (1H), 8,4 (1H).

Compuesto 955

5 R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 2,6 (s), 4,8 (s), 7,25 (t), 7,5 (dd), 7,9 (m), 8,05 (d), 8,15 (d), 8,5 (s), 8,8 (d).

Compuesto 956

m/z (IE) 374 (M^+).

Compuesto 957

m/z (IE) 314 (M^+).

10 Compuesto 958

R.M.N. H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) 7,35-7,6 (8H, m), 7,9 (1H), 8,5 (1H).

Ejemplo 12*N*-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-1-naftalenocarboxamida(Compuesto 1012)

15 Se agitó una mezcla de ácido 1-naftoico (0,46 g) y carbonildiimidazol (0,44 g) en tetrahidrofurano (40 ml) durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió el producto de la etapa b) (0,57 g) y la mezcla se agitó durante 5 días. La solución se vertió en una solución de salmuera saturada y la porción orgánica se extrajo con acetato de etilo (x 3), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/petróleo) y se trituró (éter diisopropílico) para dar el producto del título, p.f. 198-9 °C.

20

Preparación de los Materiales de Partidaa) 2-([3-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridiloxi]-1,3-isoindolindionadiona

25 Se añadió 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (50,0 g) durante 5 minutos a una solución agitada de *N*-hidroxitalimida (37,5 g) y trietilamina (25,8 g) en acetona (750 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se filtró y el filtrado se evaporó para producir un sólido que se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. La fracción orgánica se aisló y el material acuoso se extrajo de nuevo usando más porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar el producto en bruto. El resto se trituró con éter diisopropílico para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

b) *O*-[3-Cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]hidroxilamina

35 Se añadió hidrazina monohidrato (1,7 g) a una solución del producto de la etapa a) (11,3 g) en tetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla

se filtró y el sólido residual se lavó con un pequeño volumen de tetrahidrofurano y acetato de etilo, después cuatro veces con una solución 0,02 M de hidróxido sódico saturado con cloruro sódico. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

5 Ejemplo 13

N-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-*N*-metil-1-naftalenocarboxamida

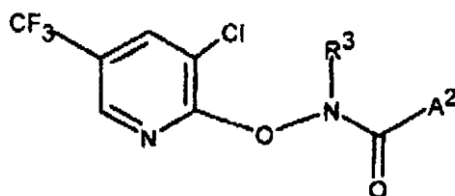
(Compuesto 1017)

Se añadió yodometano (0,82 g) a una solución agitada del producto del Ejemplo 13

(Compuesto 1012) (1,93 g) y *terc*-butóxido potásico (0,61 g) en tetrahidrofurano (50 ml).

10 La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. El disolvente se evaporó y el resto se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se separó y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar un resto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/petróleo) para dar el compuesto del título, *m/z* (IE) 380 (M^+).

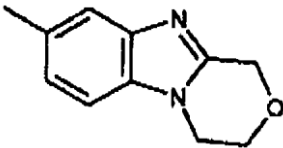
15 Los siguientes compuestos de fórmula Ir (véase Tabla I), es decir, compuestos de fórmula general I en la que A^1 es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo y L es -O-N(R³)C(=O)-, pueden prepararse por métodos análogos a los de los Ejemplos 12 y 13.



(Ir)

Tabla I

Comp.	R ³	A ²	p.f./°C
1001	H	5-Me-2-pirazinilo	202-6
1002	H	4-tolilo	190-3
1003	H	2-Cl-4-CF ₃ -pirimidin-5-ilo	204-5
1004	H	4-Cl-fenilo	191-3
1005	H	2-NO ₂ -5-(2-Cl-4-CF ₃ -fenoxi)-fenilo	168-70
1006	H	3,5-diMe-4-isoxazolilo	108-11
1007	H	2,4-diMe-5-tiazolilo	152-5
1008	H	4,6-diMeO-2-(α,α -diMe-4-Cl-bencil)-pirimidin-5-ilo	124-5
1009	H	5-(3,5-diCl-fenoxi)-2-furilo	120-2
1010	H	6-MeO-3-piridilo	157-9

Comp.	R ³	A ²	p.f./°C
1011	H	2-naftilo	180
1012	H	1-naftilo	198-9
1013	H	2-Cl-fenilo	170
1014	H	3-quinolinilo	238-9
1015	H		aceite
1016	H	4-morfolinil-3-NO ₂ -fenilo	217-8
1017	Me	1-naftilo	aceite
1018	H	1-naftilo	218-20
1019	H	2,6-diCl-fenilo	246-7

A continuación, se presentan los datos espectrales de masa de los compuestos de la Tabla I que no eran sólidos a temperatura ambiente.

Compuesto 1015

5 m/z (IE) 412 (M⁺).

Compuesto 1017

m/z (IE) 380 (M⁺).

Ejemplo 14

2-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenona O-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxima

10 (Compuesto 1101)

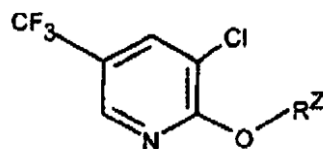
Se disolvió el material de partida (0,58 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y a esto se le añadió *tert*-butóxido potásico (0,42 g) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó durante una noche y se añadió una solución de 2,3-dicloro-5-trifluorometil piridina (0,72 g) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente y después se evaporó el disolvente. El resto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se aisló, se secó, se filtró y se evaporó para producir el producto del título en forma de una goma de color amarillo claro, m/z (IE) 354 (M⁺).

a) 2-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenona oxima

20 A una solución de 2-metil-1-tetralona (3,20 g) en metanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,81 g) en metanol (15 ml) y trietilamina (2,63 g). La mezcla se agitó a 65 °C durante 5 horas, se dejó enfriar y reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y se añadió agua al resto. El producto se extrajo con acetato de etilo (3

porciones) y los extractos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color naranja. Éste se separó en reposo en dos fases. La fase superior se retiró y la fase inferior se solidificó lentamente para dar el producto del título en forma de un sólido de color naranja.

- 5 Los siguientes compuestos de fórmula Iq (véase Tabla J), es decir, compuestos de fórmula general I en la que A¹ es 3-Cl-5-CF₃-2-piridilo y L es -O-N=C(R¹)-, donde R¹ y A², junto con los átomos de interconexión forman un anillo de 5 o 6 miembros, pueden prepararse por métodos análogos a los del Ejemplo 14.

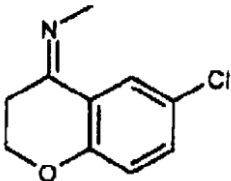
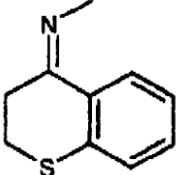
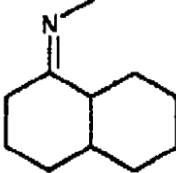
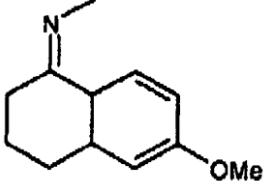
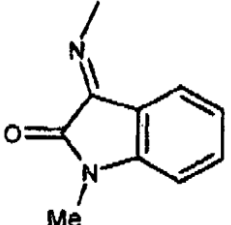
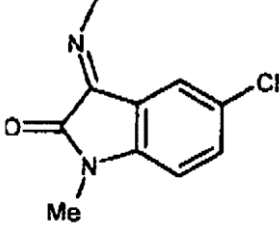


(Iq)

10

Tabla J

Comp.	R ^Z	p.f./°C
1101		aceite
1102		aceite
1103		aceite
1104		aceite

Comp.	R ²	p.f./°C
1105		aceite
1106		aceite
1107		aceite
1108		aceite
1109		aceite
1110		aceite

Aquellos compuestos de la Tabla J que no tienen puntos de fusión discretos tienen los siguientes datos espectrales de masa característicos.

Compuesto 1101

5 m/z (IE) 354 (M^+).

Compuesto 1102

m/z (IE) 370 (M^+).

Compuesto 1103 m/z (IE) 385 (M^+).Compuesto 1104 m/z (IE) 342 (M^+).5 Compuesto 1105 m/z (IE) 376 (M^+).Compuesto 1106 m/z (IE) 358 (M^+).Compuesto 110710 m/z (IE) 346 (M^+).Compuesto 1108 m/z (IE) 370 (M^+).Compuesto 1109 m/z (IE) 355 (M^+).15 Compuesto 1110 m/z (IE) 389 (M^+).Ejemplo 152-{{2-(3-Bromo-4-metoxifenil)-1*H*-imidazolil}metil}-3-cloro-5-(trifluorometil)piridina
(Compuesto 1201)

20 A una solución de 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (0,5 g) en tetrahidrofurano se le añadió hidruro sódico (0,08 g). Después de 30 minutos, se añadió 3-cloruro-2-(clorometil)-5-trifluorometil piridina (0,46 g) y la solución se calentó hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y la fase orgánica se extrajo usando diclorometano, se secó y se evaporó para producir el producto en bruto en forma de una goma

25 de color naranja. La cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo una goma que se trató adicionalmente con éter diisopropílico y se filtró. La evaporación del filtrado proporcionó el compuesto del título, m/z (IQPA) 445 (M^+).

Se sintetizó 2-(3-bromo-4-metoxifenil)imidazol a partir de 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo usando un método conocido para el químico experto.

30 Ejemplo de Ensayo

Se evaluaron los compuestos por su actividad contra uno o más de los siguientes:

Phytophthora infestans: tizón tardío del tomate

Plasmopara vitico/a: mildiú de la vid

Erysiphe graminis f. sp. tritici: oídio del trigo

35 *Piricularia oryzae*: espiga blanca de arroz

Leptosphaeria nodorum: mancha de la gluma

Se aplicaron soluciones acuosas o dispersiones de los compuestos en la concentración deseada, incluyendo un agente humectante, rociando o empapando la base del tallo de las plantas de ensayo, de forma adecuada. Después de un tiempo dado, se inocularon las plantas o partes de las plantas con agentes patógenos de ensayo adecuados, antes o después de la aplicación de los compuestos de manera adecuada, y se mantuvieron en condiciones ambientales controladas, adecuadas para mantener el crecimiento de la planta y el desarrollo de la enfermedad. Después de un tiempo adecuado, se calculó visualmente el grado de infección de la parte afectada de la planta. Se evaluaron los compuestos con una puntuación de 1 a 3 en la que 1 es poco o ningún control, 2 es control moderado y 3 es un control de bueno a total. A una concentración de 500 ppm (p/v) o inferior, los siguientes compuestos se puntuaron con 2 o más frente a los hongos especificados.

Phytophthora infestans: 49, 202, 214, 215, 601, 902, 912, 927, 953, 1101 y 1102.

Plasmopara viticola: 5-7, 9, 10, 12, 214, 215, 601, 901, 907, 914, 915, 921, 926-30, 958, 1001 y 1013.

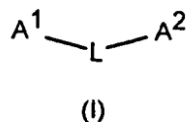
Erysiphe graminis f.sp. tritici: 501, 901, 906, 913-5, 923, 926-931, 933, 935, 936, 948-50, 952, 954, 1008, 1102, 1104, 1107 y 1108.

Piricularia oryzae: 7, 9, 11, 17, 901, 906, 907, 913, 922, 923, 926-31, 937, 938, 939 and 1001.

Leptosphaeria nodorum: 23, 51, 53, 207, 208, 906, 923, 926, 929, 933, 1007 y 1109.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula general I o sales del mismo como fungicidas fitopatógenos



5

en la que

A^1 es 2-piridilo o su *N*-óxido, estando cada uno de los cuales sustituido en la posición 3 y/o 5, siendo al menos uno de los sustituyentes un grupo haloalquilo;

A^2 se escoge entre fenilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, 10 pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido;

L es un enlazador de 3 átomos seleccionado entre la lista: $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^2)-$, $-\text{C}(=\text{X})\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^1)-$, $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{OC}(=\text{X})-$, $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{OCH}(\text{R}^2)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{X})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)\text{C}(=\text{X})-$, $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}=\text{C}(\text{R}^2)-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^1)-$, $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{X})-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}(\text{R}^1)$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{Y})=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{Y})-\text{N}(\text{R}^3)-$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}=\text{C}(\text{Y})-$, $-\text{C}(=\text{X})-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{C}(\text{Y})=\text{N}-\text{N}(\text{R}^4)-$ y $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^1)\text{C}(=\text{X})-$; en el que A^1 está unido al lado izquierdo del enlazador L; donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son R^b , ciano, nitro, halógeno, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$ o amino opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, son R^b , ciano o nitro; o cualquier grupo R^1 , R^2 , R^3 o R^4 , junto con los átomos de interconexión, puede formar un anillo de 5- o 6 miembros con cualquier otro R^1 , R^2 , R^3 o R^4 , o cualquier grupo R^1 , R^2 , R^3 o R^4 , junto con los átomos de interconexión puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros con A^2 ;

X es oxígeno, azufre, $\text{N}-\text{OR}^b$, $\text{N}-\text{R}^b$ o $\text{N}-\text{N}(\text{R}^b)_2$; e

Y es halógeno, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{NR}^b(\text{OR}^b)$ o $-\text{NR}^b\text{N}(\text{R}^b)_2$;

donde R^b es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido; o hidrógeno, o acilo o dos grupos R^b adyacentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros.

2. Un método de combatir hongos fitopatógenos en un lugar infestado o susceptible de infestarse con los mismos, que comprende aplicar al lugar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

30