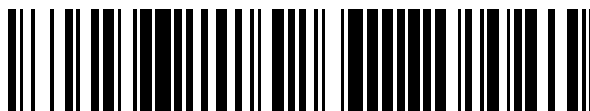


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 767**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

A01N 43/653 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2018** **PCT/JP2018/041971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2019** **WO19093522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2018** **E 18876885 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2023** **EP 3712135**

54 Título: **Derivado de azol, compuesto intermedio, método para producir un derivado de azol, agente para uso agrícola y hortícola y agente de protección de materiales para uso industrial**

30 Prioridad:

13.11.2017 JP 2017218655

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2023

73 Titular/es:

KUREHA CORPORATION (100.0%)
3-3-2, Nihonbashi-Hamacho
Chuo-ku, Tokyo 103-8552, JP

72 Inventor/es:

HARIGAE, RYO;
ITO, ATSUSHI;
MIYAKE, TAIJI y
YAMAZAKI, TORU

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

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

ES 2 947 767 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

Derivado de azol, compuesto intermedio, método para producir un derivado de azol, agente para uso agrícola y hortícola y agente de protección de materiales para uso industrial

Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de azol y a un método para producir el derivado de azol. La invención también se refiere a un agente químico agrícola u hortícola y a un agente protector para material industrial, que contienen el derivado de azol como componente activo.

Antecedentes de la técnica

Hasta ahora, se han requerido agentes químicos agrícolas u hortícolas que tuvieran baja toxicidad para seres humanos y animales, excelente seguridad de manipulación y altos efectos de control sobre diversas enfermedades de las plantas. Los germicidas a base de azol son conocidos como agentes químicos agrícolas u hortícolas que tienen ese alto efecto de control. También se describen derivados de triazol e imidazol en los documentos EP0099165, WO2017/029179 y WO2013/007767.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

[Documento de patente 1] JP-2014-520832-A (publicado el 25 de agosto de 2014)

[Documento de patente 2] JP-58-170770-A (publicado el 7 de octubre de 1983)

Resumen de la invención

La materia objeto de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o un N-óxido o sal agroquímicamente aceptable del mismo. La reivindicación dependiente se refiere a una realización particular del mismo. Es también materia objeto de la presente invención un método como se define en la reivindicación 3, para producir un compuesto según la presente invención. Es también materia objeto de la presente invención un agente agrícola u hortícola, o un agente protector para material industrial, como se define en la reivindicación 5, agente que comprende un compuesto según la presente invención.

Problemas a resolver por la invención

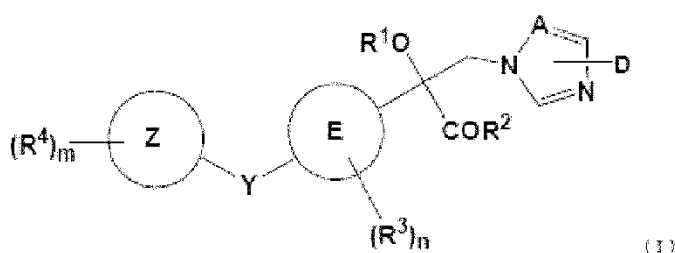
Se requiere proporcionar un agente para el control de enfermedades de plantas que tenga baja toxicidad para seres humanos y animales y una excelente seguridad de manipulación, y que presente excelentes efectos de control sobre diversas enfermedades de plantas y alta acción antibiótica para gérmenes de enfermedades de plantas.

En vista de los problemas descritos anteriormente, se ha realizado la presente invención, y los objetivos de la misma es proporcionar un compuesto capaz de dar respuesta a las demandas descritas anteriormente.

Medios para resolver el problema

Para resolver el problema descrito anteriormente, los presentes inventores han realizado estudios minuciosos; como resultado, han descubierto que el derivado de azol mostrado por la fórmula general (I) que se describe a continuación tiene excelentes actividades y daño químico reducido, y han completado la presente invención.

El derivado de azol de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (I) que se describe a continuación, un N-óxido del mismo o una sal agroquímicamente aceptable:



en la fórmula general (I),

A es N;

D es un hidrógeno;

R¹ es un hidrógeno;

R² es -OR⁷;

donde R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₆;

R⁴ es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalcoxi C₁-C₄;

R³ es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

E es un grupo fenilo;

n R³ están unidos a cualquier sitio de sustitución, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4;

Y es un átomo de oxígeno, que se une a cualquier sitio de E;

Z es un grupo fenilo; y

m R⁴ están unidos a cualquier sitio de sustitución, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5.

Efectos de la invención

El derivado de azol de la presente invención tiene una excelente acción germicida para muchos gérmenes capaces de causar enfermedades en plantas, y tiene un daño químico reducido para las plantas. El agente químico que contiene el derivado de azol de la presente invención como ingrediente activo, en consecuencia, presenta el alto efecto de control sobre diversas enfermedades de plantas, y ejerce efectos para reducir el daño químico.

El agente químico agrícola u hortícola que contiene el derivado de azol de la presente invención como ingrediente activo regula el crecimiento de diversos productos agrícolas o plantas de jardín para aumentar el rendimiento, y ejerce efectos para aumentar la calidad de los mismos.

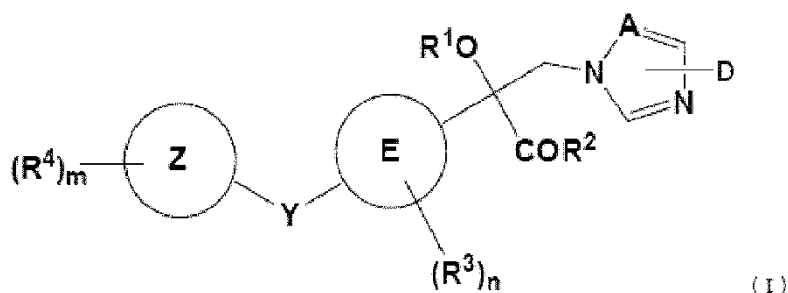
Además, el agente protector para un material industrial que contiene el derivado de azol de la presente invención como ingrediente activo ejerce efectos de protección más eficaz de materiales industriales frente a diversos microorganismos nocivos que atacan los materiales industriales.

Modo de realización de la invención

A continuación se explican realizaciones preferibles para llevar a cabo la presente invención. Debe tenerse en cuenta que las realizaciones descritas son solo realizaciones típicas de la presente invención y el alcance de la presente invención no debe limitarse a las mismas.

[1. Derivado de azol]

El derivado de azol de la presente invención es un derivado de azol representado por la siguiente fórmula general (I) (de aquí en adelante denominado "derivado de azol (I)").



En el derivado de azol de la presente invención representado por la fórmula (I), A es N; D es un hidrógeno; E es un grupo fenilo; Y es un átomo de oxígeno que se une a cualquier sitio de E; R¹ es un hidrógeno; R² es -OR⁷, en donde R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₆; Z es un grupo fenilo; R³ es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄; R⁴ es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalcoxi C₁-C₄; m R⁴ están unidos a cualquier sitio de sustitución, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y n R³ están unidos a cualquier sitio de sustitución, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En la presente descripción también se describen compuestos según la fórmula general (I), en donde A es N o CH, preferiblemente N. En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, D es un hidrógeno, un grupo halógeno o SR^D, y R^D es un hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo haloalqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ o un grupo haloalquino C₂-C₆. En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, D es preferiblemente hidrógeno.

El grupo alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo neopentilo y un grupo 1,1-dimetiletilo.

El grupo alqueno C₂-C₆ es un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo etenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 1-metil-2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 1-hexenilo y un grupo 5-hexenilo.

El grupo alquino C₂-C₆ es un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo pentinilo y un grupo 1-hexinilo.

El grupo haloalquilo C₁-C₆, el grupo haloalqueno C₂-C₆ y el grupo haloalquino C₂-C₆ son grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno en sitios sustituibles en el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alqueno C₂-C₆ y el grupo alquino C₂-C₆ descritos anteriormente, respectivamente, y cuando dos o más grupos halógeno están sustituidos, el grupo halógeno pueden ser igual o diferente. El grupo halógeno pueden incluir un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo y un grupo flúor, tal como un grupo clorometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo bromometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo trifluorometilo y un grupo 3,3,3-trifluoropropilo.

En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R¹ es un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄, un grupo fenilo, un grupo fenil-alquilo C₁-C₄, un grupo fenil-alqueno C₂-C₄, un grupo fenil-alquino C₂-C₄ o COXR⁵. El grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alqueno C₂-C₆ y el grupo alquino C₂-C₆ en R¹ pueden ilustrarse por los grupos mostrados como ejemplos del grupo orgánico representado por R^D. En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R¹ es preferiblemente el hidrógeno, el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alqueno C₂-C₆, el grupo alquino C₂-C₆ o el COXR⁵, más preferiblemente el hidrógeno, el grupo alquilo C₁-C₆ o el COXR⁵, lo más preferiblemente el hidrógeno o el grupo alquilo C₁-C₆.

El grupo cicloalquilo C₃-C₈ es un alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

El grupo cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄ es un grupo en el que un grupo cicloalquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono está unido a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo 2-ciclopropiletilo, un grupo 1-ciclopropiletilo, un grupo 2-ciclohexiletilo, un grupo 3-ciclopropilpropilo, un grupo 2-ciclopropilpropilo y un grupo 4-ciclopropilbutilo.

El grupo fenil-alquilo C₁-C₄ es un grupo en el que un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono está sustituido con un grupo fenilo, e incluye, por ejemplo, un grupo fenilmetilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo y un grupo 4-fenilbutilo.

- 5 El grupo fenil-alqueno C₂-C₄ es un grupo en el que un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono está unido a un grupo fenilo, e incluye, por ejemplo, un grupo fenileteno, un grupo fenil-1-propeno, un grupo fenilisopropeno y un grupo fenilbuteno.

- 10 El grupo fenil-alquino C₂-C₄ es un grupo en el que un grupo alquino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono está unido a un grupo fenilo, e incluye, por ejemplo, un grupo fenilino, un grupo fenil-1-propino, un grupo fenil-2-propino, un grupo fenil-1-butino, un grupo fenil-2-butino, un grupo fenil-3-butino y un grupo fenil-3-butino.

- 15 R⁵ es un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄, un grupo fenilo, un grupo fenil-alquilo C₁-C₄, un grupo fenil-alqueno C₂-C₄ o un grupo fenil-alquino C₂-C₄. Pueden ilustrarse por los grupos mostrados como ejemplos de los grupos orgánicos representados por R^D y R¹. R⁵ es preferiblemente el hidrógeno, el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alqueno C₂-C₆ o el grupo alquino C₂-C₆, más preferiblemente el hidrógeno o el grupo alquilo C₁-C₆.

- 20 En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, X es un enlace sencillo, -O- o -NR⁶-, y R⁶ es un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄, un grupo fenilo, un grupo fenil-alquilo C₁-C₄, un grupo fenil-alqueno C₂-C₄ o un grupo fenil-alquino C₂-C₄. Pueden ilustrarse por los grupos mostrados como ejemplos de los grupos orgánicos representados por R^D y R¹. R⁶ es preferiblemente el hidrógeno, el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alqueno C₂-C₆ o el grupo alquino C₂-C₆, más preferiblemente el hidrógeno. R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo.

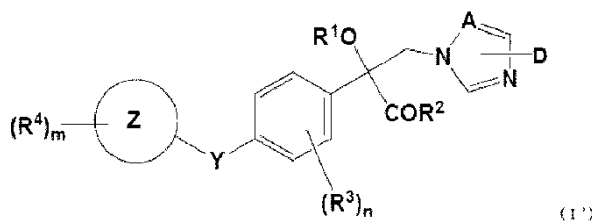
- 30 En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R² es -OR⁷ o -NR⁸R⁹, preferiblemente -OR⁷. Cada uno de R⁷, R⁸ y R⁹ es independientemente un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₄, un grupo fenilo, un grupo fenil-alquilo C₁-C₄, un grupo fenil-alqueno C₂-C₄ o un grupo fenil-alquino C₂-C₄. Pueden ilustrarse por los grupos mostrados como ejemplos de los grupos orgánicos representados por R^D y R¹. R⁸ y R⁹ pueden formar un anillo.

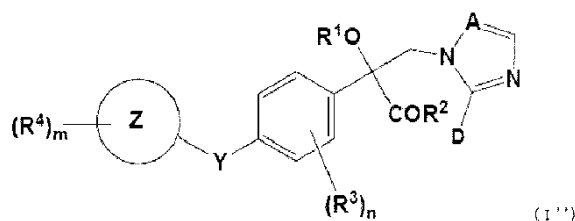
- 35 En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R⁷ es preferiblemente el grupo alquilo C₁-C₆.

- 40 En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, el grupo alifático en R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ puede tener 1, 2, 3, o el máximo número posible de los mismos o diferentes grupos R^a, y R^a se selecciona, independientemente entre sí, entre un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo haloalcoxi C₁-C₄. El grupo alcoxi C₁-C₄ es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo terc-butoxi.

- 45 En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, el grupo alcoxi C₁-C₄ puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno en sitios sustituibles, y cuando los dos o más grupos halógeno están sustituidos, el grupo halógeno puede ser igual o diferente.

- 50 En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, E es un grupo fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de N. Según la invención, E es el grupo fenilo, y en los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, E es preferiblemente el grupo fenilo. La forma en la que E es el grupo fenilo está representado por la siguiente fórmula general (I'). Es preferible la forma representada por la siguiente fórmula general (I'').





En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R^3 es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo fenilo, un grupo fenil-oxi, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo haloalcoxi C_1-C_4 , $-SOR^{10}$ o $-SF_5$. El grupo halógeno, el grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo haloalquilo C_1-C_4 , el grupo alcoxi C_1-C_4 y el grupo haloalcoxi C_1-C_4 pueden ilustrarse por los grupos mostrados como ejemplos de los grupos orgánicos representados por R^D , R^1 o R^A . En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R^3 es preferiblemente el grupo halógeno, el grupo ciano, el grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo haloalquilo C_1-C_4 , el grupo alcoxi C_1-C_4 , $-SOR^{10}$ o $-SF_5$, más preferiblemente el grupo halógeno, el grupo ciano, el grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo haloalquilo C_1-C_4 o el grupo alcoxi C_1-C_4 . R^{10} es un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 . Según la invención, y en los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, cuando E es el grupo fenilo, el sitio de sustitución de R^3 es la posición 2, la posición 3, la posición 5 o la posición 6, preferiblemente la posición 2. n es 0, 1, 2 o 3, preferiblemente 1. En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, cuando E es el anillo heteroaromático de 6 miembros que incluye uno o dos átomos de N, el sitio de sustitución de R^3 es la posición 2, la posición 3, la posición 5 o la posición 6, con la condición de que el átomo de N no esté unido, preferiblemente la posición 2. En ese caso, n es 0, 1 o 2, preferiblemente 1.

En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R^4 es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amina, un grupo fenilo, un grupo fenil-oxi, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo haloalcoxi C_1-C_4 , un grupo alquilamino C_1-C_4 , un grupo dialquilamino C_1-C_4 , un grupo alquilacilamino C_1-C_4 , $-SOR^{10}$ o $-SF_5$. El grupo halógeno, el grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo haloalquilo C_1-C_4 , el grupo alcoxi C_1-C_4 , el grupo haloalcoxi C_1-C_4 y $-SOR^{10}$ pueden ilustrarse por los grupos mostrados como ejemplos de los grupos orgánicos representados por R^D , R^1 y R^3 . En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, R^4 es preferiblemente el grupo halógeno, el grupo nitro, el grupo amina, el grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo haloalquilo C_1-C_4 , el grupo alcoxi C_1-C_4 , el grupo haloalcoxi C_1-C_4 , el grupo alquilamino C_1-C_4 , el grupo dialquilamino C_1-C_4 , el grupo alquilacilamino C_1-C_4 , $-SOR^{10}$ o $-SF_5$, más preferiblemente el grupo halógeno, el grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo haloalquilo C_1-C_4 , el grupo alcoxi C_1-C_4 o el grupo haloalcoxi C_1-C_4 .

El grupo alquilamino C_1-C_4 es un grupo amina en el que uno de los átomos de hidrógeno en un grupo amina está sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo n-propilamino, un grupo isopropilamino y un grupo terc-butilamino.

El grupo dialquilamino C_1-C_4 es un grupo amina en el que dos de los átomos de hidrógeno en un grupo amina están sustituidos con grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-di-n-propilamino, un grupo N,N-diisopropilamino y un grupo N,N-di-terc-butilamino.

El grupo alquilacilamino C_1-C_4 es un grupo amina en el que uno o dos de los átomos de hidrógeno en un grupo amina están sustituidos con un grupo alquilacilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metilacilamino, un grupo etilacilamino, un grupo n-propilacilamino, un grupo isopropilacilamino, un grupo terc-butilacilamino, un grupo N,N-dimetilacilamino, un grupo N,N-dietilacilamino, un grupo N,N-di-n-propilacilamino, un grupo N,N-diisopropilacilamino y un grupo N,N-di-terc-butilacilamino.

El grupo cicloalquilo o la parte del grupo fenilo en R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , o la parte del grupo fenilo en R^3 y R^4 pueden tener 1, 2, 3, 4, 5, o el máximo número posible del mismo o diferente grupo R^b , y R^b se selecciona, independientemente entre sí, entre un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 y un grupo haloalcoxi C_1-C_4 . El grupo halógeno, el grupo alquilo C_1-C_4 , el grupo alcoxi C_1-C_4 , el grupo haloalquilo C_1-C_4 y el grupo haloalcoxi C_1-C_4 pueden ilustrarse por los grupos mostrados como ejemplos de los grupos orgánicos representados por R^D , R^1 y R^A .

En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, Y es un átomo de oxígeno, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-N(-alquil\ C_1-C_4)-$, $-N(-cicloalquil\ C_3-C_6)-$ o $-S(O)_p-$, que está unido y enlazado a cualquier sitio del grupo fenilo al que está unido $(R^3)_n$, en donde p es 0, 1 o 2, y es preferiblemente el átomo de oxígeno.

Y está unido a una posición orto, una posición meta o una posición para del grupo fenilo en el que R^3 está sustituido, y está unido preferiblemente a la posición meta o a la posición para.

En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, Z es un grupo hidrocarbonado aromático que es un grupo fenilo o un grupo naftilo, o un grupo de anillo heteroaromático de 5 miembros o de 6 miembros o un grupo de anillo heteroaromático de 9 miembros o de 10 miembros formado por 2 anillos, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, Z es preferiblemente el grupo fenilo, o un anillo heteroaromático de 5 miembros o de 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N y S, más preferiblemente el grupo fenilo.

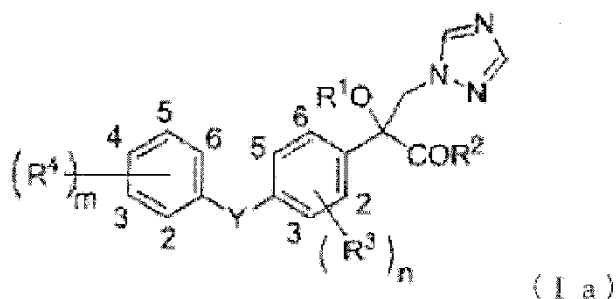
El grupo de anillo heteroaromático de 5 miembros o de 6 miembros incluye, por ejemplo, un grupo furilo, un grupo pirazolilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo y un grupo triazinilo.

El grupo de anillo heteroaromático de 9 miembros o de 10 miembros formado por 2 anillos puede incluir un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo cinolinilo, un grupo benzopirano y un grupo pteridinilo.

m grupos R^4 están unidos a cualquier sitio de sustitución, y están unidos preferiblemente a una posición 2, una posición 3, una posición 4 o una posición 5. En los compuestos descritos adicionalmente en la presente descripción, cuando Z es un grupo hidrocarbonado aromático, entonces m es 1, 2, 3, 4 o 5; y cuando Z es un anillo heteroaromático, entonces m es 0, 1, 2, 3 o 4. Según la invención, Z es un grupo fenilo en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5.

Los derivados de azol, que son ejemplos particularmente preferibles del derivado de azol (I), se muestran en las Tablas 1 a 8 que se describen a continuación.

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y en la Tabla 1 a continuación corresponden a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y en la siguiente fórmula química (Ia), respectivamente. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 1 a continuación están marcados con un asterisco (*).



[Tabla 1]

COMPUESTO N.º	R^1	R^2	$(R^3)_n$	$(R^4)_m$	Y
I-1	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-2	H	OMe	2-Me	4-Cl	-O-
I-3	H	OMe	2-MeO	4-Cl	-O-
I-4	H	OMe	2-CN	4-Cl	-O-
I-5*	H	OMe	H	4-Cl	-O-
I-6	H	OMe	3-Cl	4-Cl	-O-
I-7*	H	OMe	2-OCF ₃	4-Cl	-O-
I-8*	H	OMe	2-SF ₅	4-Cl	-O-
I-9	H	OMe	3-CF ₃	4-Cl	-O-
I-10	H	OMe	3-F	4-Cl	-O-
I-11	H	OMe	3-Br	4-Cl	-O-
I-12	H	OMe	2,3-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-13	H	OMe	2,3-F ₂	4-Cl	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-14	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-15	H	OMe	2,5-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-16	H	OMe	2,6-Cl ₂	4-Cl	-O-
I-17	H	OMe	2,6-F ₂	4-Cl	-O-
I-18	H	OMe	2-Cl	4-MeO	-O-
I-19	H	OMe	2-Cl	2-Cl	-O-
I-20	H	OMe	2-Cl	3-Cl	-O-
I-21	H	OMe	2-Cl	2,4-Cl ₂	-O-
I-22	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-23	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-24	H	OMe	2-Cl	4-tBu	-O-
I-25	H	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-26	H	OMe	2-Cl	4-F	-O-
I-27	H	OMe	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
I-28	H	OMe	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
I-29	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Cl	-O-
I-30	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-F	-O-
I-31	H	OMe	2-Cl	2,4-F ₂	-O-
I-32	H	OMe	2-Cl	2-F,4-Cl	-O-
I-33*	H	OMe	2-Cl	4-SF ₅	-O-
I-34	H	OMe	2-Cl	4-Me	-O-
I-35	H	OMe	2-Cl	4-CN	-O-
I-36	H	OMe	2-Cl	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-37	H	OMe	2-Cl	3,4,5-F ₃	-O-
I-38	H	OMe	2-Cl	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-39	H	OMe	2-Cl	2,4,6-F ₃	-O-
I-40	H	OMe	2-Cl	3-F,4-Br	-O-
I-41	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-F	-O-
I-42	H	OMe	2-Cl	2,4-Br ₂	-O-
I-43	H	OMe	2-Cl	2-F 4-Br	-O-
I-44	H	OMe	2-Cl	3-Cl,4-Br	-O-
I-45	H	OMe	2-Cl	3-Br,4-Cl	-O-
I-46	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-47	H	O-iPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-48	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Cl	-O-
I-49	H	O-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-50	H	O-nBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-51	H	O-iBu	2-Cl	4-Cl	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-52	H	O-tBu	2-Cl	4-Cl	-O-
I-53	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-54*	H	NHMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-55*	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-56*	H	NHEt	2-Cl	4-Cl	-O-
I-57*	H	Net ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-58*	H	NH-nPr	2-Cl	4-Cl	-O-
I-59*	H	N(nPr) ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
I-60*	H	Morforino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-61*	H	Piperidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-62*	H	Pirrolidino-	2-Cl	4-Cl	-O-
I-63*	Me	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-64*	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-65*	tBuCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-66*	PhCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-67*	C ₃ H ₅ CO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-68*	MeOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-69*	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-70*	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S-
I-71*	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O)-
I-72*	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-73*	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NH-
I-74*	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-NMe-
I-75*	H	OMe	2-Cl	4-C	-N(CH ₂ PH)-
I-76*	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-CH ₂ O-
I-77*	H	OMe	2-Cl	4-Cl	-OCH ₂ -
I-78	H	OEt	2-Cl	4-Br	-O-
I-79	H	O-iPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-80	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-Br	-O-
I-81	H	O-nPr	2-Cl	4-Br	-O-
I-82	H	O-nBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-83	H	O-tBu	2-Cl	4-Br	-O-
I-84*	H	NMe ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-85*	H	NEt ₂	2-Cl	4-Br	-O-
I-86*	H	Morforino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-87*	H	Piperidino-	2-Cl	4-Br	-O-
I-88*	Me	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-89*	MeCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-90*	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-Br	-O-
I-91*	H	OMe	2-Cl	4-Br	-CH ₂ O-
I-92*	H	OMe	2-Cl	4-Br	-OCH ₂ -
I-93	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-94	H	O-iPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-95	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-96	H	O-nPr	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-97	H	O-nBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-98	H	O-tBu	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-99*	H	NMe ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-100*	H	NEt ₂	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-101*	H	Morforino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-102*	H	Piperidino-	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-103*	Me	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-104*	MeCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-105*	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-O-
I-106*	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-107*	H	OMe	2-Cl	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-108	H	OEt	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-109	H	O-iPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-110	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-111	H	O-nPr	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-112	H	O-nBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-113	H	O-tBu	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-114*	H	NMe ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-115*	H	NEt ₂	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-116*	H	Morforino-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-117*	H	Piperidino-	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-118*	Me	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-119*	MeCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-120*	Me ₂ NCO-	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-O-
I-121*	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-122a*	H	OMe	2-Cl	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-122	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-123	H	OMe	2-CF ₃	4-MeO	-O-
I-124	H	OMe	2-CF ₃	2-Cl	-O-
I-125	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl	-O-
I-126	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Cl ₂	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-127	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-128	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-129	H	OMe	2-CF ₃	4-tBu	-O-
I-130	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-131	H	OMe	2-CF ₃	4-F	-O-
I-132	H	OMe	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	-O-
I-133	H	OMe	2-CF ₃	3,4-F ₂	-O-
I-134	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Cl	-O-
I-135	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-F	-O-
I-136	H	OMe	2-CF ₃	2,4-F ₂	-O-
I-137	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Cl	-O-
I-138*	H	OMe	2-CF ₃	4-SF ₅	-O-
I-139	H	OMe	2-CF ₃	4-Me	-O-
I-140	H	OMe	2-CF ₃	4-CN	-O-
I-141	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-142	H	OMe	2-CF ₃	3,4,5-F ₃	-O-
I-143	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-144	H	OMe	2-CF ₃	2,4,6-F ₃	-O-
I-145	H	OMe	2-CF ₃	3-F,4-Br	-O-
I-146	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-F	-O-
I-147	H	OMe	2-CF ₃	2,4-Br ₂ ,	-O-
I-148	H	OMe	2-CF ₃	2-F,4-Br	-O-
I-149	H	OMe	2-CF ₃	3-Cl,4-Br	-O-
I-150	H	OMe	2-CF ₃	3-Br,4-Cl	-O-
I-151	H	OEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-152	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-153	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-154	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-155	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-156	H	O-iBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-157	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-158	H	O-C ₅ H ₁₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-159*	H	NHMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-160*	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-161*	H	NHEt	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-162*	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-163*	H	NH-nPr	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-164*	H	N(nPr) ₂	2-CF ₃	4-Cl	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-165*	H	Morforino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-166*	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-167*	H	Pirrolidino-	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-168*	Me	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-169*	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-170*	tBuCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-171*	PhCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-172*	C ₃ H ₅ O-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-173*	MeOCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-174*	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-O-
I-175*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S-
I-176*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O)-
I-177*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-178*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NH-
I-179*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-NMe-
I-180*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-
I-181*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-CH ₂ O-
I-182*	H	OMe	2-CF ₃	4-Cl	-OCH ₂ -
I-183	H	OEt	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-184	H	O-iPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-185	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-186	H	O-nPr	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-187	H	O-nBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-188	H	O-tBu	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-189*	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-190*	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-191*	H	Morforino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-192*	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-193*	Me	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-194*	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-195*	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-Br	-O-
I-196*	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-CH ₂ O-
I-197*	H	OMe	2-CF ₃	4-Br	-OCH ₂ -
I-198	H	OEt	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-199	H	O-iPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-200	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-201	H	O-nPr	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-202	H	O-nBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-203	H	O-tBu	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-204*	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-205*	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-206*	H	Morforino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-207*	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-208*	Me	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-209*	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-210*	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-O-
I-211*	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-212*	H	OMe	2-CF ₃	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-213	H	OEt	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-214	H	O-iPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-215	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-216	H	O-nPr	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-217	H	O-nBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-218	H	O-tBu	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-219*	H	NMe ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-220*	H	NEt ₂	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-221*	H	Morforino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-222*	H	Piperidino-	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-223*	Me	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-224*	MeCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-225*	Me ₂ NCO-	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-O-
I-226*	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-227*	H	OMe	2-CF ₃	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-228	H	OMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-229	H	OMe	2-Br	4-MeO	-O-
I-230	H	OMe	2-Br	2-Cl	-O-
I-231	H	OMe	2-Br	3-Cl	-O-
I-232	H	OMe	2-Br	2,4-Cl ₂	-O-
I-233	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-234	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-235	H	OMe	2-Br	4-tBu	-O-
I-236	H	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-237	H	OMe	2-Br	4-F	-O-
I-238	H	OMe	2-Br	3,4-Cl ₂	-O-
I-239	H	OMe	2-Br	3,4-F ₂	-O-
I-240	H	OMe	2-Br	3-F,4-Cl	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-241	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-F	-O-
I-242	H	OMe	2-Br	2,4-F ₂	-O-
I-243	H	OMe	2-Br	2-F,4-Cl	-O-
I-244*	H	OMe	2-Br	4-SF ₅	-O-
I-245	H	OMe	2-Br	4-Me	-O-
I-246	H	OMe	2-Br	4-CN	-O-
I-247	H	OMe	2-Br	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-248	H	OMe	2-Br	3,4,5-F ₃	-O-
I-249	H	OMe	2-Br	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-250	H	OMe	2-Br	2,4,6-F ₃	-O-
I-251	H	OMe	2-Br	3-F,4-Br	-O-
I-252	H	OMe	2-Br	3-Br,4-F	-O-
I-253	H	OMe	2-Br	2,4-Br ₂	-O-
I-254	H	OMe	2-Br	2 F,4-Br	-O-
I-255	H	OMe	2-Br	3-Cl,4-Br	-O-
I-256	H	OMe	2-Br	3-Br,4-Cl	-O-
I-257	H	OEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-258	H	O-iPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-259	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Cl	-O-
I-260	H	O-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-261	H	O-nBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-262	H	O-iBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-263	H	O-tBu	2-Br	4-Cl	-O-
I-264	H	O-C ₅ H ₁₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-265*	H	NHMe	2-Br	4-Cl	-O-
I-266*	H	NMe ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-267*	H	NHEt	2-Br	4-Cl	-O-
I-268*	H	NEt ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-269*	H	NH-nPr	2-Br	4-Cl	-O-
I-270*	H	N(nPr) ₂	2-Br	4-Cl	-O-
I-271*	H	Morforino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-272*	H	Piperidino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-273*	H	Pirrolidino-	2-Br	4-Cl	-O-
I-274*	Me	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-275*	MeCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-276*	tBuCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-277*	PhCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-278*	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-279*	MeOCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-280*	Me ₂ NCO-	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
I-281*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S-
I-282*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O)-
I-283*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-284*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NH-
I-285*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-NME-
I-286*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-N(CH ₂ PH)-
I-287*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-CH ₂ O-
I-288*	H	OMe	2-Br	4-Cl	-OCH ₂ -
I-289	H	OE _t	2-Br	4-Br	-O-
I-290	H	O-iPr	2-Br	4-Br	-O-
I-291	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-Br	-O-
I-292	H	O-nPr	2-Br	4-Br	-O-
I-293	H	O-nBu	2-Br	4-Br	-O-
I-294	H	O-tBu	2-Br	4-Br	-O-
I-295*	H	nMe ₂	2-Br	4-Br	-O-
I-296*	H	NE _{t2}	2-Br	4-Br	-O-
I-297*	H	Morforino-	2-Br	4-Br	-O-
I-298*	H	Piperidino-	2-Br	4-Br	-O-
I-299*	Me	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-300*	MeCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-301*	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-Br	-O-
I-302*	H	OMe	2-Br	4-Br	-CH ₂ O-
I-303*	H	OMe	2-Br	4-Br	-OCH ₂ -
I-304	H	OE _t	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-305	H	O-iPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-306	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-307	H	O-nPr	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-308	H	O-nBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-309	H	O-tBu	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-310*	H	NMe ₂	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-311*	H	NE _{t2}	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-312*	H	Morforino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-313*	H	Piperidino-	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-314*	Me	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-315*	MeCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-
I-316*	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-CF ₃	-O-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-317*	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-CH ₂ -
I-318*	H	OMe	2-Br	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-319	H	OE _t	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-320	H	O-iPr-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-321	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-322	H	O-nPr	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-323	H	O-nBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-324	H	O-tBu	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-325*	H	NMe ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-326*	H	NEt ₂	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-327*	H	Morforino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-328*	H	Piperidino-	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-329*	Me	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-330*	MeCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-331*	Me ₂ NCO-	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-O-
I-332*	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-333*	H	OMe	2-Br	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-334	H	OMe	2-F	4-Cl	-O-
I-335	H	OMe	2-F	4-MeO	-O-
I-336	H	OMe	2-F	2-Cl	-O-
I-337	H	OMe	2-F	3-Cl	-O-
I-338	H	OMe	2-F	2,4-Cl ₂	-O-
I-339	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-340	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-341	H	OMe	2-F	4-tBu	-O-
I-342	H	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-343	H	OMe	2-F	4-F	-O-
I-344	H	OMe	2-F	3,4-Cl ₂	-O-
I-345	H	OMe	2-F	3,4-F ₂	-O-
I-346	H	OMe	2-F	3-F,4-Cl	-O-
I-347	H	OMe	2-F	3-Cl,4-F	-O-
I-348	H	OMe	2-F	2,4-F ₂	-O-
I-349	H	OMe	2-F	2-F,4-Cl	-O-
I-350*	H	OMe	2-F	4-SF ₅	-O-
I-351	H	OMe	2-F	4-Me	-O-
I-352	H	OMe	2-F	4-CN	-O-
I-353	H	OMe	2-F	3,4,5-Cl ₃	-O-
I-354	H	OMe	2-F	3,4,5-F ₃	-O-

ES 2 947 767 T3

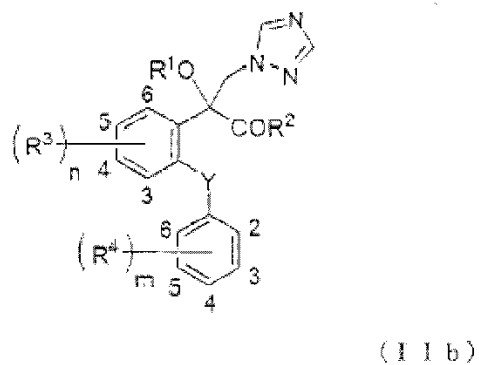
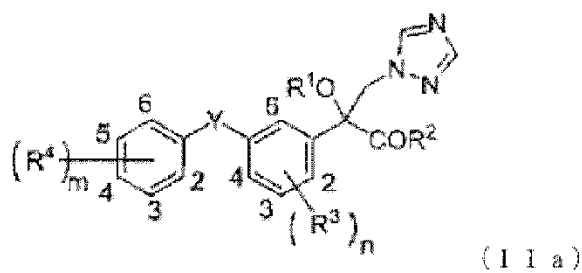
COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-355	H	OMe	2-F	2,4,6-Cl ₃	-O-
I-356	H	OMe	2-F	2,4,6-F ₃	-O-
I-357	H	OMe	2-F	3-F,4-Br	-O-
I-358	H	OMe	2-F	3-Br,4-F	-O-
I-359	H	OMe	2-F	2,4-Br ₂	-O-
I-360	H	OMe	2-F	2-F,4-Br	-O-
I-361	H	OMe	2-F	3-Cl,4-Br	-O-
I-362	H	OMe	2-F	3-Br,4-Cl	-O-
I-363	H	OEt	2-F	4-Cl	-O-
I-364	H	O-iPr	2-F	4-Cl	-O-
I-365	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Cl	-O-
I-366	H	O-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-367	H	O-nBu	2-F	4-Cl	-O-
I-368	H	O-iBu	2-F	4-Cl	-O-
I-369	H	O-tBu	2-F	4-Cl	-O-
I-370	H	O-C ₅ H ₁₂	2-F	4-Cl	-O-
I-371*	H	NHMe	2-F	4-Cl	-O-
I-372*	H	NMe ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-373*	H	NHEt	2-F	4-Cl	-O-
I-374*	H	NEt ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-375*	H	NH-nPr	2-F	4-Cl	-O-
I-376*	H	N(nPr) ₂	2-F	4-Cl	-O-
I-377*	H	Morforino-	2-F	4-Cl	-O-
I-378*	H	Piperidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-379*	H	Pirrolidino-	2-F	4-Cl	-O-
I-380*	Me	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-381*	MeCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-382*	tBuCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-383*	PhCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-384*	C ₃ H ₅ CO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-385*	MeOCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-386*	Me ₂ NCO-	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
I-387*	H	OMe	2-F	4-Cl	-S-
I-388*	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O)-
I-389*	H	OMe	2-F	4-Cl	-S(O) ₂ -
I-390*	H	OMe	2-F	4-Cl	-NH-
I-391*	H	OMe	2-F	4-Cl	-NMe-
I-392*	H	OMe	2-F	4-Cl	-N(CH ₂ Ph)-

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-393*	H	OMe	2-F	4-Cl	-CH ₂ O-
I-394*	H	OMe	2-F	4-Cl	-OCH ₂ -
I-395	H	OE _t	2-F	4-Br	-O-
I-396	H	O-iPr	2-F	4-Br	-O-
I-397	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-Br	-O-
I-398	H	O-nPr	2-F	4-Br	-O-
I-399	H	O-nBu	2-F	4-Br	-O-
I-400	H	O-tBu	2-F	4-Br	-O-
I-401*	H	NMe ₂	2-F	4-Br	-O-
I-402*	H	NEt ₂	2-F	4-Br	-O-
I-403*	H	Morforino-	2-F	4-Br	-O-
I-404*	H	Piperidino-	2-F	4-Br	-O-
I-405*	Me	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-406*	MeCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-407*	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-Br	-O-
I-408*	H	OMe	2-F	4-Br	-CH ₂ O-
I-409*	H	OMe	2-F	4-Br	-OCH ₂ -
I-410	H	OE _t	2-F	4-CF ₃	-O-
I-411	H	O-iPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-412	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-CF ₃	-O-
I-413	H	O-nPr	2-F	4-CF ₃	-O-
I-414	H	O-nBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-415	H	O-tBu	2-F	4-CF ₃	-O-
I-416*	H	NMe ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-417*	H	NEt ₂	2-F	4-CF ₃	-O-
I-418*	H	Morforino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-419*	H	Piperidino-	2-F	4-CF ₃	-O-
I-420*	Me	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-421*	MeCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-422*	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-CF ₃	-O-
I-423*	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-CH ₂ O-
I-424*	H	OMe	2-F	4-CF ₃	-OCH ₂ -
I-425	H	OE _t	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-426	H	O-iPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-427	H	OCH ₂ (C ₃ H ₅)	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-428	H	O-nPr	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-429	H	O-nBu	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-430	H	O-tBu	2-F	4-OCF ₃	-O-

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
I-431*	H	NMe ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-432*	H	NEt ₂	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-433*	H	Morforino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-434*	H	Piperidino-	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-435*	Me	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-436*	MeCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-437*	Me ₂ NCO-	OMe	2-F	4-OCF ₃	-O-
I-438*	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-CH ₂ O-
I-439*	H	OMe	2-F	4-OCF ₃	-OCH ₂ -
I-440*	H	NHCH ₂ Ph	2-Cl	4-Cl	-O-
I-441*	PhNHCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-
I-442*	tBuOCO-	OMe	2-Cl	4-Cl	-O-

R¹, R², R³, R⁴ e Y en la Tabla 2 a continuación corresponden a R¹, R², R³, R⁴ e Y en la siguiente fórmula química (IIa) y fórmula química (IIb), respectivamente. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 2 a continuación están marcados con un asterisco (*).



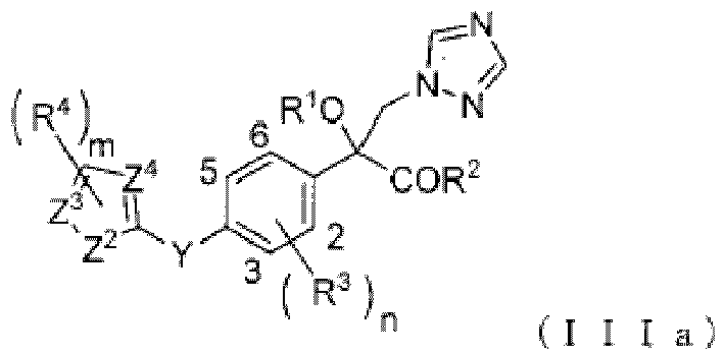
[Tabla 2]

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
IIa-1	H	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-2	H	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	-O-
IIa-3	H	OCH ₃	2-Br	4-Cl	-O-
IIa-4	H	OCH ₃	2-F	4-Cl	-O-
IIa-5	H	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	-O -
IIa-6	H	OCH ₃	2-Cl	4-Br	-O-
IIa-7	H	OCH ₃	2-Cl	4-CF ₃	-O-

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Y
IIa-8	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-Cl ₂	-O-
IIa-9	H	OCH ₃	2-Cl	3,4-F ₂	-O-
IIa-10	H	OEt	2-Cl	4-Cl	-O-
IIa-11*	H	NMe ₂	2-Cl	4-Cl	-O-
IIb-12*	H	OCH ₃	H	4-Cl	-O-
IIb-13	H	OCH ₃	4-Cl	4-Cl	-O-
IIb-14	H	OCH ₃	4-CF ₃	4-Cl	-O-
IIb-15	H	OCH ₃	4-Br	4-Cl	-O-
IIb-16	H	OCH ₃	6-CF ₃	4-Cl	-O-
IIb-17*	H	OCH ₃	H	4-Br	-O-
IIb-18*	H	OCH ₃	H	4-CF ₃	-O-
IIb-19*	H	OCH ₃	H	3,4-Cl ₂	-O-
IIb-20*	H	OCH ₃	H	3-Cl	-O-
IIb-21	H	OEt	4-Cl	3-Cl	-O-
IIb-22*	H	NMe ₂	4-CF ₃	3-Cl	-O-

R¹, R², R³, R⁴, Y, Z², Z³ y Z⁴ en la Tabla 3 a continuación corresponden a R¹, R², R³, R⁴, Y, Z², Z³ y Z⁴ en la siguiente fórmula química (IIIa), respectivamente. Ninguno de los compuestos según la fórmula química (IIIa) es según la presente invención. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 3 a continuación están marcados con un asterisco (*).

Z², Z³ y Z⁴ en la Tabla muestran un estado no sustituido, antes de la sustitución de R⁴, en forma de una estructura de anillo, y en la fórmula química (IIIa), un carbono, que está sustituido con R⁴, también está representado por "CH".



[Tabla 3]

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-1*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	CH
IIIa-2*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
IIIa-3*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	O	CH	CH
IIIa-4*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	CH	CH
IIIa-5*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	CH
IIIa-6*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-7*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	S	CH	CH

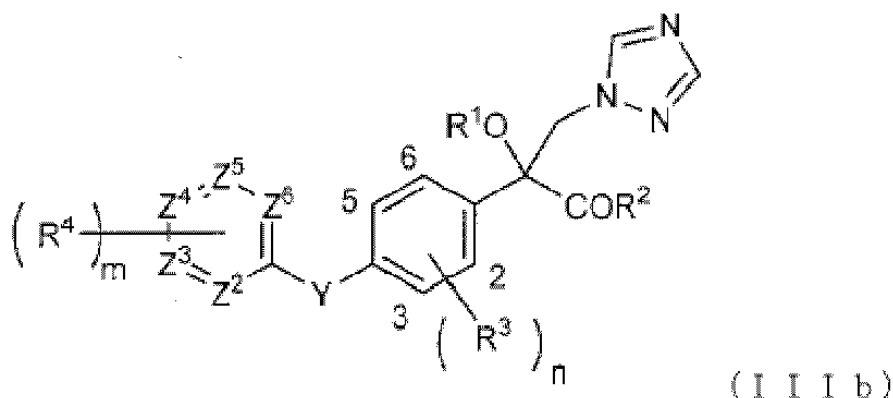
ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-8*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	s	CH	CH
IIIa-9*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4,5-Cl ₂	S	CH	CH
IIIa-10*	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-11*	H	OCH ₃	2-Br	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-12*	H	OCH ₃	2-F	-O-	5-Cl	S	CH	CH
IIIa-13*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	N	CH
IIIa-14*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	CH
IIIa-15*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-16*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	CH
IIIa-17*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N-Me	CH	CH
IIIa-18*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N-Me	CH	CH
IIIa-19*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CHF ₂	N-Me	CH	CH
IIIa-20*	H	OCH ₃	2-CF ₃	-O-	3-OMe	N-Me	CH	CH
IIIa-21*	H	OCH ₃	2-Br	-O-	3-F	N-Me	CH	CH
IIIa-22*	H	OCH ₃	2-F	-O-	4-F	N-Me	CH	CH
IIIa-23*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-H	CH	N
IIIa-24*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-H	CH	N
IIIa-25*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-H	CH	N
IIIa-26*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	N
IIIa-27*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	N
IIIa-28*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	M-Me	CH	N
IIIa-29*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	CH	N
IIIa-30*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	CH	N
IIIa-31*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	CH	N
IIIa-32*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	O	CH	N
IIIa-33*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	O	CH	N
IIIa-34*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	O	CH	N
IIIa-35*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	CH	O
IIIa-36*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-37*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	CH	O
IIIa-38*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	NH	N	N
IIIa-39*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	NH	N	N
IIIa-40*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	NH	N	N
IIIa-41*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N-Me	N	N
IIIa-42*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N-Me	N	N
IIIa-43*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N-Me	N	N
IIIa-44*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	S	N	N
IIIa-45*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	S	N	N

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴
IIIa-46*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	S	N	N

R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ en la Tabla 4 a continuación corresponden a R¹, R², R³, Y, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ en la siguiente fórmula química (IIIb), respectivamente. Ninguno de los compuestos según la fórmula química (IIIb) es según la presente invención. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 4 a continuación están marcados con un asterisco (*).

Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ en la Tabla muestran un estado no sustituido, antes de la sustitución de R⁴, en forma de una estructura de anillo, y en la fórmula química (IIIb), un carbono, que está sustituido con R⁴, también está representado por "CH".



[Tabla 4]

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-1*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-2*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-3*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-4*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	CH	N
IIIb-5*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	CH
IIIb-6*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	CH	N	CH
IIIb-7*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	N	CH	CH	CH
IIIb-8*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	-	N	CH	N	CH	N
IIIb-9*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-10*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-11*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-12*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-13*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-14*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-15*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-16*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-17*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-18*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-19*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	CH
IIIb-20*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	CH

ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N. °	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-21*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-22*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-23*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-24*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-25*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-26*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-27*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-28*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-29*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-30*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-31*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-32*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	N	CH	CH	CH
IIIb-33*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-34*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-35*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-36*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-37*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-38*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-39*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-40*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-41*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-42*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-43*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-44*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	CH	CH	N	CH	CH
IIIb-45*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-46*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-47*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	CH	N
IIIb-48*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-49*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-50*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	CH	N
IIIb-51*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-52*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-53*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	CH	N
IIIb-54*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-55*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-56*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	CH	N
IIIb-57*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-58*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	N	CH	CH

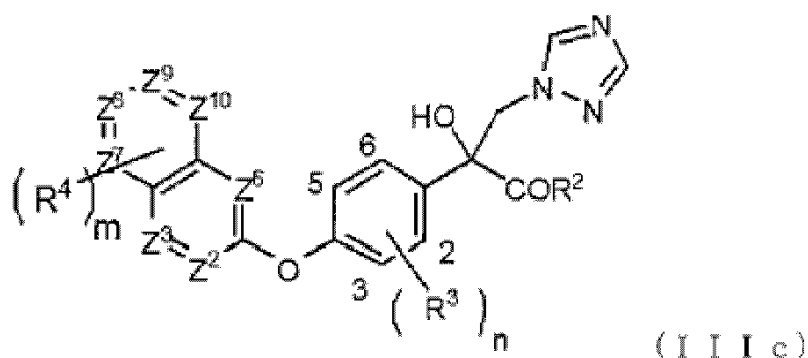
ES 2 947 767 T3

COMPUESTO N. °	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-59*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	CH
IIIb-60*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-61*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-62*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	CH
IIIb-63*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-64*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-65*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	CH
IIIb-66*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	2-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-67*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-68*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	CH
IIIb-69*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-70*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-71*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	CH	N	CH
IIIb-72*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-73*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-74*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	CH	N	CH
IIIb-75*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-76*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-77*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	CH	N	CH
IIIb-78*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	3-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-79*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-80*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	CH	N	CH
IIIb-81*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-82*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-83*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	N	CH	CH	CH
IIIb-84*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-85*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-86*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	N	CH	CH	CH
IIIb-87*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-88*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-89*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	N	CH	CH	CH
IIIb-90*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-91*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	5-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-92*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	N	CH	CH	CH
IIIb-93*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-94*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Cl	N	CH	N	CH	N
IIIb-95*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-CF ₃	N	CH	N	CH	N
IIIb-96*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-CF ₃	N	CH	N	CH	N

COMPUESTO N.º	R ¹	R ²	(R ³) _n	Y	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁵	Z ⁵	Z ⁶
IIIb-97*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-98*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-Br	N	CH	N	CH	N
IIIb-99*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	4-F	N	CH	N	CH	N
IIIb-100*	H	OCH ₃	2-Cl	-O-	6-F	N	CH	N	CH	N

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ y Z¹⁰ en la Tabla 5 a continuación corresponden a R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁶, Z⁷, Z⁸, Z⁹ y Z¹⁰ en la siguiente fórmula química (IIIc), respectivamente. Ninguno de los compuestos según la fórmula química (IIIc) es según la presente invención. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 5 a continuación están marcados con un asterisco (*).

Z⁶ en la Tabla muestra un estado no sustituido, antes de la sustitución de R⁴, en forma de una estructura de anillo, y en la fórmula química (IIIc), un carbono, que está sustituido con R⁴, también está representado por "CH".



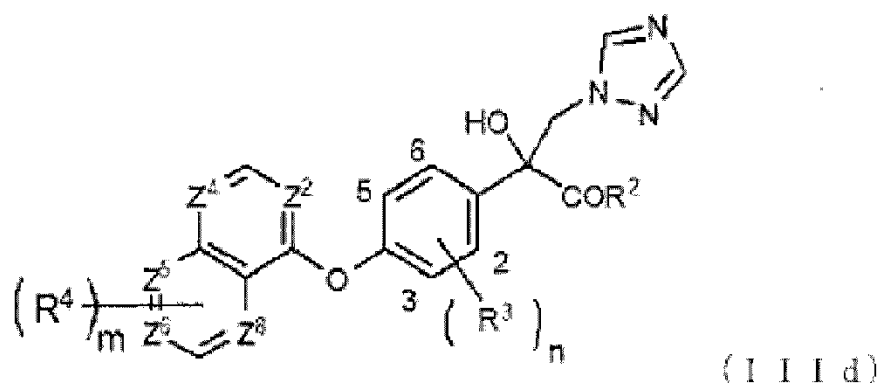
[Tabla 5]

COMPUESTO N.º	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁶	Z ⁷	Z ⁸	Z ⁹	Z ¹⁰
IIIc-1*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-2*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-3*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-4*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	CH	CH
IIIc-5*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH	CH	N
IIIc-6*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	CH	N	CH
IIIc-7*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N	CH	N
IIIc-8*	OCH ₃	2-Cl	-	N	CH	N	N	CH	CH	N
IIIc-9*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	N	N	CH	N	CH
IIIc-10*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-11*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-12*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-13*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-14*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-15*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-16*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-17*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
IIIc-18*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH

COMPUESTO N.º	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁶	Z ⁷	Z ⁸	Z ⁹	Z ¹⁰
IIIc-19*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-20*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-21*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	OH	CH
IIIc-22*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-23*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-24*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-25*	OCH ₃	2-Cl	4-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH
IIIc-26*	OCH ₃	2-Cl	5-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	OH
IIIc-27*	OCH ₃	2-Cl	6-F	CH	CH	N	CH	CH	CH	CH

R², R³, R⁴, Z², Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁸ en la Tabla 6 a continuación corresponden a R², R³, R⁴, Z², Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁸ en la siguiente fórmula química (IIId), respectivamente. Ninguno de los compuestos según la fórmula química (IIId) es según la presente invención. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 6 a continuación están marcados con un asterisco (*).

Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁸ en la Tabla muestran un estado no sustituido, antes de la sustitución de R⁴, en forma de una estructura de anillo, y en la fórmula química (IIId), un carbono, que está sustituido con R⁴, también está representado por "CH".



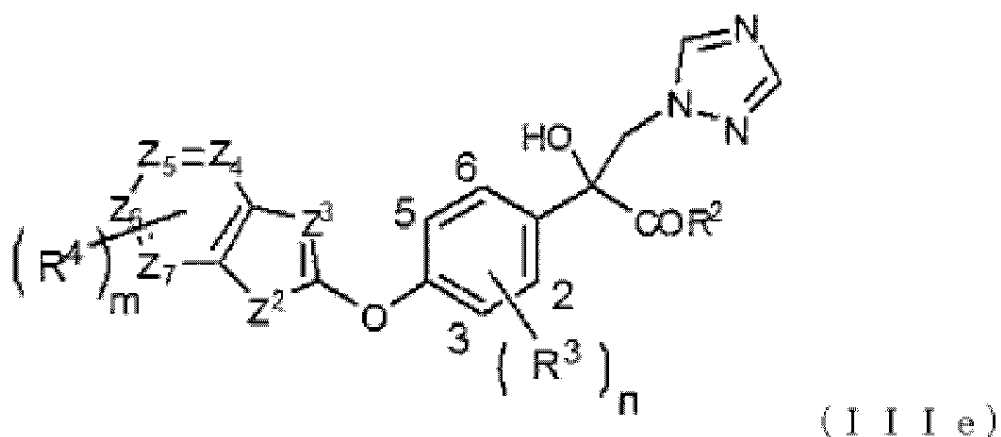
[Tabla 6]

COMPUESTO N.º	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁸
IIId-1*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-2*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	CH	N
IIId-3*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	N	CH	CH
IIId-4*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	N	CH	CH	CH
IIId-5*	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	CH	CH	CH
IIId-6*	OCH ₃	2-Cl	-	CH	CH	CH	N	N
IIId-7*	OCH ₃	2-Cl	-	N	N	N	CH	N
IIId-8*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-9*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-10*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-11*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-12*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH

COMPUESTO N.º	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁸
IIId-13*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-14*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-15*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-16*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	CH	CH	CH	CH	CH
IIId-17*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-18*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-19*	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-20*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-21*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-22*	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-23*	OCH ₃	2-Cl	4-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-24*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-25*	OCH ₃	2-Cl	3-Cl	CH	CH	CH	CH	N
IIId-26*	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIId-27*	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIId-28*	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIId-29*	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIId-30*	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	CH	N	CH	CH	CH
IIId-31*	OCH ₃	2-Cl	8-Cl	CH	N	CH	CH	CH

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ en la Tabla 7 a continuación corresponden a R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ en la siguiente fórmula química (IIIe), respectivamente. Ninguno de los compuestos según la fórmula química (IIIe) es según la presente invención. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 7 a continuación están marcados con un asterisco (*).

Z⁵, Z⁶ y Z⁷ en la Tabla muestran un estado no sustituido, antes de la sustitución de R⁴, en forma de una estructura de anillo, y en la fórmula química (IIIe), un carbono, que está sustituido con R⁴, también está representado por "CH".



[Tabla 7]

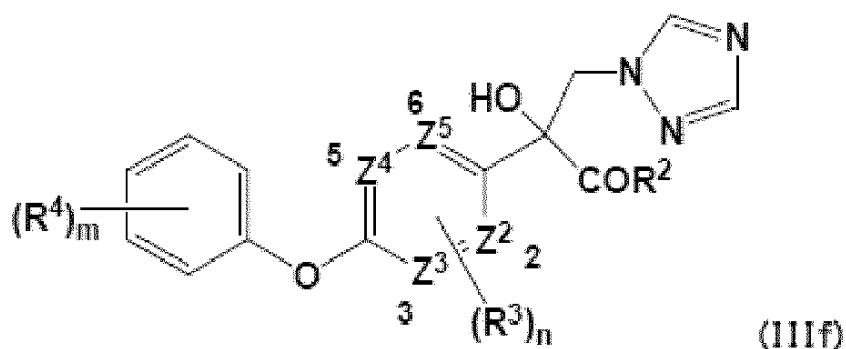
COMPUESTO N.º	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
IIIe-1*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-2*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	CH

COMPUESTO N.º	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
IIIe-3*	OCH ₃	2-Cl	-	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-4*	OCH ₃	2-Cl	-	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-5*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-6*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	CH	CH	CH	CH	CH
IIIe-7*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	N	CH
IIIe-8*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	N	CH
IIIe-9*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	N
IIIe-10*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	N
IIIe-11*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	N	CH	CH	CH
IIIe-12*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	N	CH	CH	CH
IIIe-13*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	CH	N
IIIe-14*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	CH	N
IIIe-15*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	N	CH	CH
IIIe-16*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	N	CH	CH
IIIe-17*	OCH ₃	2-Cl	-	N-H	N	CH	CH	N	CH
IIIe-18*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Me	N	CH	CH	N	CH
IIIe-19*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-20*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-21*	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	N-Me	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-22*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-23*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-24*	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	O	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-25*	OCH ₃	2-Cl	5-Cl	S	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-26*	OCH ₃	2-Cl	6-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-27*	OCH ₃	2-Cl	7-Cl	S	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-28*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Ph	N	CH	CH	CH	CH
IIIe-29*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Et	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-30*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Pr	CH	N	CH	CH	CH
IIIe-31*	OCH ₃	2-Cl	-	N-Bzl	CH	N	CH	CH	CH

R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ en la Tabla 8 a continuación corresponden a R², R³, R⁴, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ en la siguiente fórmula química (III_f), respectivamente. Ninguno de los compuestos según la fórmula química (III_f) es según la presente invención. Los compuestos que no son según la presente invención en la Tabla 8 a continuación están marcados con un asterisco (*).

5

Z² en la Tabla muestra un estado no sustituido, antes de la sustitución de R³, en forma de una estructura de anillo, y en la fórmula química (III_a), un carbono, que está sustituido con R³, también está representado por "CH".



[Tabla 8]

COMPUESTO N.º	R ²	(R ³) _n	(R ⁴) _m	Z ²	Z ³	Z ⁴	Z ⁵
III f-1*	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	CH
III f-2*	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-3*	OCH ₃	H	4-Cl	N	CH	CH	N
III f-4*	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	N	CH
III f-5*	OCH ₃	H	4-Cl	CH	N	CH	N
III f-6*	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-7*	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	N	CH
III f-8*	OCH ₃	2-CF ₃	4-Cl	CH	CH	CH	N
III f-9*	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	N	CH	CH
III f-10*	OCH ₃	2-CF ₃	4-Br	CH	CH	N	CH
III f-11*	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	N	CH	CH
III f-12*	OCH ₃	2-CF ₃	4-CF ₃	CH	CH	N	CH
III f-13*	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	N	CH	CH
III f-14*	OCH ₃	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	CH	CH	N	CH
III f-15*	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	N	CH	CH
III f-16*	OCH ₃	2-CF ₃	3-F,4-Cl	CH	CH	N	CH

5 Las sales agroquímicamente aceptables del derivado de azol (I) incluyen sales de cationes en las que el catión y el anión no ejercen influencias particularmente malas sobre los efectos del derivado de azol (I), y sales de adición de ácidos de sus ácidos. Los cationes particularmente preferibles pueden incluir iones de metales alcalinos (preferiblemente sodio y potasio), de metales alcalinotérreos (preferiblemente calcio, magnesio y bario) y de metales de transición (preferiblemente manganeso, cobre, cinc y hierro). Si se desea, también son preferibles 10 iones amonio que pueden tener de 1 a 4 sustituyentes alquilo C₁-C₄ y/o un sustituyente fenilo o sustituyente bencilo (preferiblemente diisopropil amonio, tetrametil amonio, tetrabutil amonio, trimetilbencil amonio) e iones fosfonio, iones sulfonio (preferiblemente tri(alquil C₁-C₄)sulfonio) e iones sulfoxonio (preferiblemente tri(alquil C₁-C₄)sulfoxonio). Son aniones de las sales de adición de ácidos útiles principalmente iones cloruro, iones bromuro, 15 iones fluoruro, iones hidrogenosulfato, iones sulfato, iones dihidrogenofosfato, iones hidrogenofosfato, iones fosfato, iones nitrato, iones bicarbonato, iones carbonato, iones hexafluorosilicato, iones hexafluorofosfato, iones benzoato y aniones de ácido alcanoico C₁-C₄, preferiblemente iones formiato, iones acetato, iones propionato e iones butirato. Pueden formarse haciendo reaccionar el derivado de azol (I) con un ácido aniónico correspondiente (preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico).

[2. Método para producir el derivado de azol]

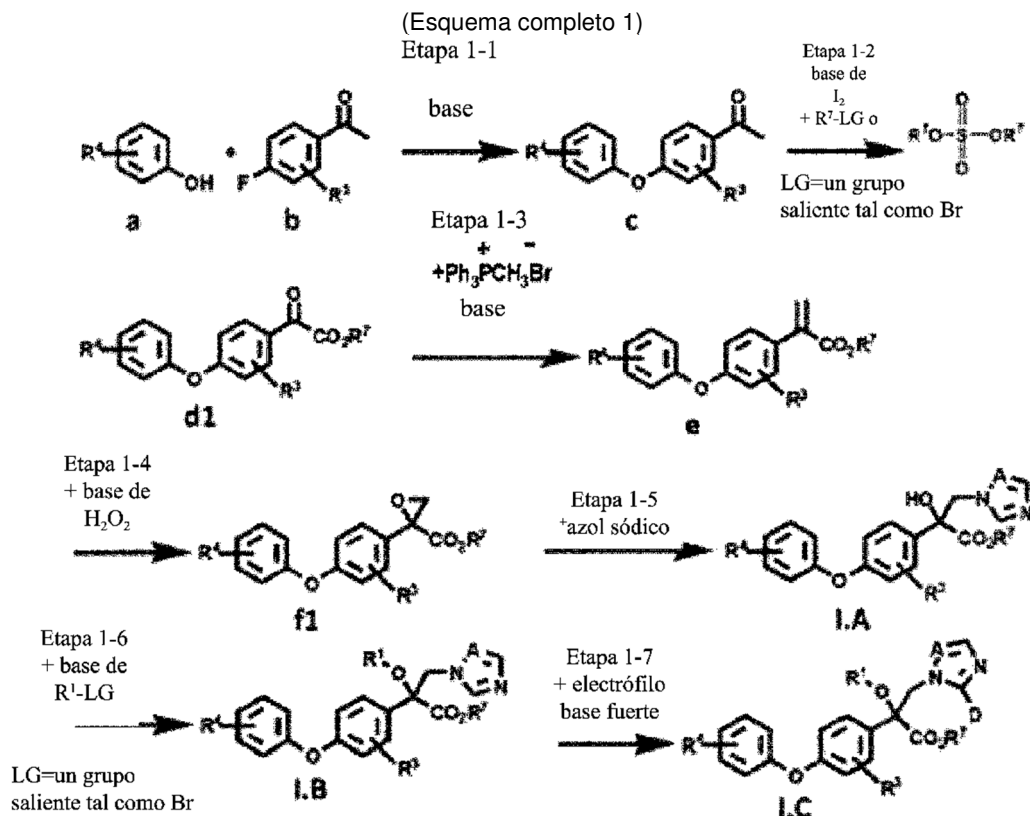
25 El derivado de azol (I) se puede producir por cualquiera de tres métodos que se muestran a continuación. En el método para producir el derivado de azol que se explica a continuación, la explicación se realiza, por conveniencia, utilizando

un aspecto específico del derivado de azol (I), pero pueden producirse otros aspectos cambiando los materiales de partida.

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A y D en el siguiente esquema corresponden a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A y D en la fórmula general (I) descrita anteriormente, respectivamente.

(1) Método 1 para producir el derivado de azol

El derivado de azol (I) se puede producir según el siguiente esquema completo 1 a partir de compuestos obtenidos por una técnica conocida.



(Etapa 1-1) En el método de producción 1, un compuesto de fenol representado por la fórmula general a (de aquí en adelante denominado “Fenol a”) se hace reaccionar con un compuesto de acetofenona representado por la fórmula general b (de aquí en adelante denominada “Acetofenona b”) en presencia de una base para obtener un compuesto representado por la fórmula general c (de aquí en adelante denominado “Compuesto c”), en el Esquema 1 descrito anteriormente.

(Etapa 1-2) El Compuesto c obtenido se hace reaccionar con yodo en un disolvente apropiado, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se le añade una base apropiada, tal como carbonato, y se hace reaccionar con sulfato de dialquilo ($R^7OS(=O)_2OR^7$) o R^7-LG para obtener un compuesto representado por la fórmula general d1 (de aquí en adelante denominado “Compuesto d1”). Aquí, el carbonato incluye carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio, preferiblemente carbonato de potasio. LG es un grupo saliente nucleofílicamente sustituible, por ejemplo, un grupo saliente seleccionado entre grupos halógeno, grupos alquilsulfoniloxy y grupos arilsulfoniloxy, preferiblemente los grupos halógeno, más preferiblemente un grupo bromo y un grupo yodo.

(Etapa 1-3) El Compuesto d1 se hace reaccionar con un haluro de metiltrifenil fosonio en cualquier disolvente, tal como tolueno, tetrahidrofurano (THF) o DMSO, en presencia de una base, tal como terc-butoxido de potasio o sodio hidrogenado para obtener un compuesto de éster de ácido acrílico representado por la fórmula general e (de aquí en adelante denominado “Acrilato e”).

(Etapa 1-4) El Acrilato e se hace reaccionar con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno o una mezcla del mismo con carbonato de sodio o urea en un disolvente de metanol o acetonitrilo, preferiblemente en presencia de una base, tal como hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio, para obtener un compuesto de epóxido representado por la fórmula general f1 (de aquí en adelante denominado “Compuesto de epóxido f1”).

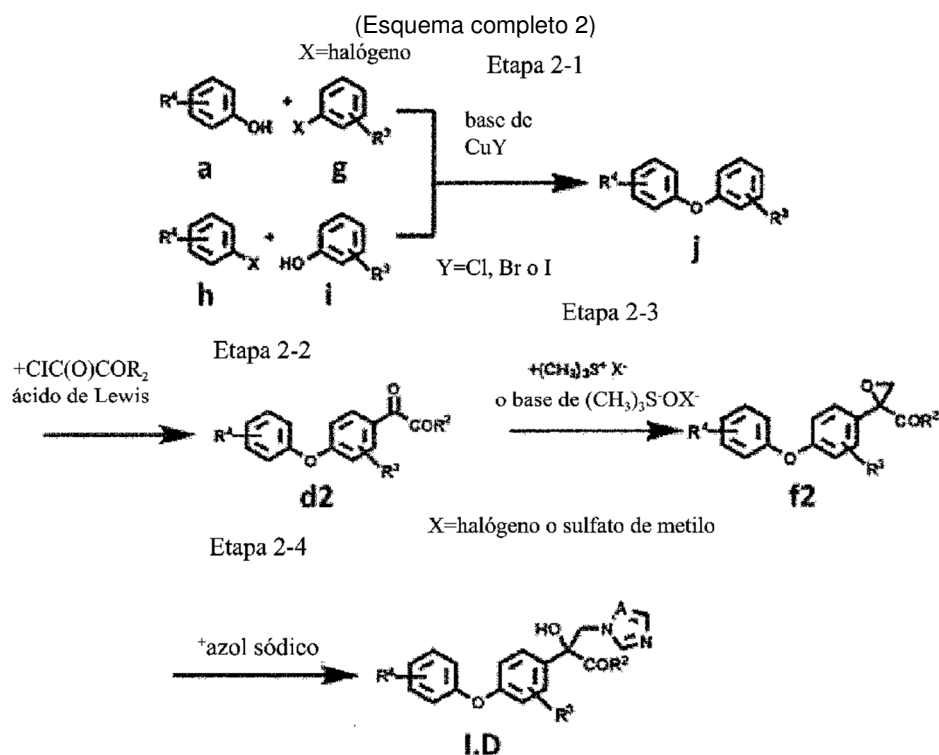
(Etapa 1-5) El Compuesto de epóxido f1 se hace reaccionar con un azol sódico en un disolvente orgánico, preferiblemente, dimetil formamida (DMF), para obtener un compuesto representado por la fórmula general I.A, que es un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde R¹ es hidrógeno y D es hidrógeno (de aquí en adelante denominado "Compuesto LA").

(Etapa 1-6) En una caso apropiado, el Compuesto I.A puede hacerse reaccionar posteriormente con R¹-LG preferiblemente un disolvente apropiado, tal como THF, en presencia de una base, tal como NaH, para obtener un compuesto representado por la fórmula general I.B (de aquí en adelante denominado "Compuesto I.B"). Aquí, LG es un grupo saliente nucleofílicamente sustituible, por ejemplo, un grupo saliente seleccionado entre grupos halógeno, grupos alquilsulfoniloxy y grupos arilsulfoniloxy, preferiblemente un grupo bromo o un grupo yodo.

(Etapa 1-7) El Compuesto I.B puede hacerse reaccionar con un electrófilo, tal como azufre, yodo, monoclóruo de yodo o dibromotetrafluoroetano, en presencia de una base fuerte, tal como butil litio, diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de potasio para obtener un compuesto representado por la fórmula general I.C. Los compuestos representados por la fórmula I.C, en donde R1 es distinto de un átomo de hidrógeno, no son según la presente invención.

(2) Método 2 para producir el derivado de azol

El derivado de azol (I) de la presente invención se puede producir según el siguiente esquema completo 2 a partir de compuestos obtenidos por una técnica conocida.



(Etapa 2-1) En el método de producción 2, el Fenol a se hace reaccionar con un compuesto de halobenceno representado por la fórmula general g, o un compuesto de fenol representado por la fórmula general i se hace reaccionar con un compuesto de halobenceno representado por la fórmula general h, si se desea en presencia de CuX, preferiblemente en presencia de una base para obtener un compuesto representado por la fórmula general j (de aquí en adelante denominado "Compuesto j"), en el Esquema completo 2 descrito anteriormente. Aquí, X es un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo.

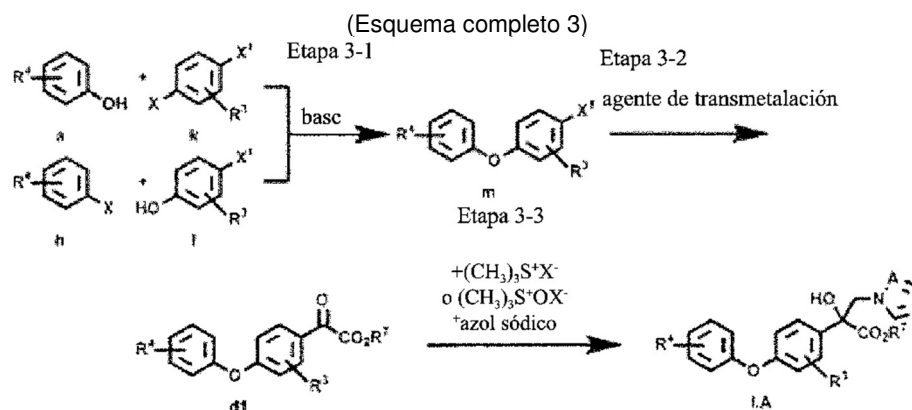
(Etapa 2-2) El Compuesto j se hace reaccionar con cloroglixilato de alquilo en presencia de un ácido de Lewis, preferiblemente cloruro de aluminio o cloruro de hierro (III) para obtener el Compuesto d. El Compuesto d se puede obtener de la misma manera que en el método de producción 1, o se puede introducir en el Compuesto I.A, I.B o I.C, como en el método de producción 1.

(Etapa 2-3) El Compuesto d2 se hace reaccionar con un compuesto seleccionado entre haluro de trimetilsulfonio, metilsulfato de trimetilsulfonio, haluro de trimetilsulfoxonio y metilsulfato de trimetilsulfoxonio en presencia de una base, tal como sodio halogenado, terc-butóxido de sodio o carbonato de cesio para obtener el Compuesto de epóxido f2.

(Etapa 2-4) El Compuesto de epóxido f2 se hace reaccionar con azol sódico en un disolvente orgánico tal como DMF para obtener el Compuesto I.D, que es un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde R¹ es hidrógeno y D es hidrógeno. El Compuesto I.D se puede convertir en un derivado.

(3) Método 3 para producir el derivado de azol

El derivado de azol (I) de la presente invención se puede producir según el siguiente esquema completo 3 a partir de compuestos obtenidos por una técnica conocida.



(Etapa 3-1) En el método de producción 3, el Fenol a se hace reaccionar con un compuesto de halobenceno representado por la fórmula general k, o un compuesto de fenol representado por la fórmula general l se hace reaccionar con un compuesto de halobenceno representado por la fórmula general h para obtener un compuesto representado por la fórmula general m (de aquí en adelante denominado "Compuesto m"), en el Esquema completo 3 descrito anteriormente. Aquí, X¹ es un grupo bromo o un grupo yodo.

(Etapa 3-2) El Compuesto m se convierte en un agente metálico orgánico haciéndolo reaccionar con un agente de transmetalación, tal como butil litio o cloruro de isopropil magnesio, seguido de reacción con oxalato de dialquilo (COOR⁷)₂ para obtener el Compuesto d1. El Compuesto d1 se puede obtener de la misma manera que en el método de producción 1 o el método de producción 2, o se puede introducir en el Compuesto I.A, I.B, I.C o I.D como en el método de producción 1 o el método de producción 2.

(Etapa 3-3) El Compuesto d1 se hace reaccionar con haluro de trimetilsulfonio, metilsulfato detrimetilsulfonio, haluro de trimetilsulfoxonio o metilsulfato de trimetilsulfoxonio en presencia de azol sódico para obtener el Compuesto I.A, que es un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde R¹ es hidrógeno y D es hidrógeno. El Compuesto I.A se puede convertir en un derivado.

[Método para producir el derivado]

Como se ha descrito anteriormente, en los métodos de producción 1 a 3, la explicación se realiza, por conveniencia, utilizando un aspecto específico del derivado de azol (I), y la presente invención no se limita a la misma. Por ejemplo, en los métodos de producción 1 a 3, se explica (según la presente invención) la realización representada por la fórmula general (I) en donde Z es el grupo fenilo. Cuando un compuesto disponible comercialmente, en el que un grupo naftilo, un anillo heteroaromático de 5 miembros o de 6 miembros o un anillo heteroaromático de 9 miembros o de 10 miembros formado por 2 anillos que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S al que están unidos grupo hidroxilo y un R⁴ preferible, se utiliza como material de partida en lugar del Fenol a, un derivado de azol (I) en donde Z es un grupo distinto del grupo fenilo (no según la presente invención) se puede producir de la misma manera que en los métodos de producción 1 a 3.

En los métodos de producción 1 a 3, se explica (según la presente invención) la realización representada por la fórmula general (I) en donde E es el grupo fenilo. Cuando un compuesto en el que un grupo ceto, un grupo fluoro y un R³ preferible están unidos a un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N se utiliza como material de partida en lugar de la Acetofenona b, un derivado de azol (I) en el que E es un grupo distinto del grupo fenilo se puede producir (no según la presente invención) de la misma manera que en el método de producción 1.

Además, según el siguiente método, un derivado de azol (I) en donde E es un grupo distinto del grupo fenilo (no según la presente invención) se puede producir de la misma manera que en el método de producción 2.

· Para utilizar un compuesto en el que un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo, y un R³ preferible están unidos a un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N en lugar del compuesto de halobenceno representado por la fórmula general g.

- 5 · Para utilizar un compuesto en el que un grupo hidroxilo y un R³ preferible están unidos a un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N en lugar del compuesto de fenol representado por la fórmula general i.

Además, según el siguiente método, un derivado de azol (I) en donde E es un grupo distinto del grupo fenilo (no según la presente invención) se puede producir de la misma manera que en el método de producción 3.

- 10 · Para utilizar un compuesto en el que un primer grupo halógeno seleccionado entre un grupo cloro, un grupo bromo y un grupo yodo, un segundo grupo halógeno seleccionado entre un grupo bromo y un grupo yodo, y un R³ preferible están unidos a un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N en lugar del compuesto de halobenceno representado por la fórmula general k.

- 15 · Para utilizar un compuesto en el que un grupo bromo o un grupo yodo, un grupo hidroxilo y un R³ preferible están unidos a un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N en lugar del compuesto de fenol representado por la fórmula general l.

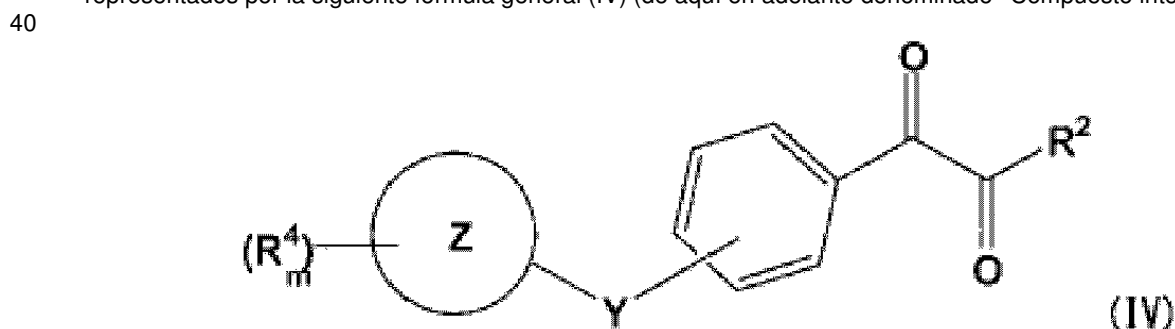
- 20 En los métodos de producción 1 a 3, Y en la fórmula general (I) es un átomo de oxígeno (según la presente invención). Cuando un compuesto disponible comercialmente en el que -CH₂OH, -OCH₃, -NH₂, -N(-alquil C₁-C₄)H, -N(-cicloalquil C₃-C₆)H o -S(O)_pH está unido a Z en la fórmula general (I) se utiliza como material de partida en lugar del Fenol a, un derivado de azol (I) en el que Y es un grupo distinto de un átomo de oxígeno (no según la presente invención) se puede producir de la misma manera que en los métodos de producción 1 a 3.

- 25 [3. Método para producir la forma de N-óxido del derivado de azol]

La forma de N-óxido se puede producir a partir del Compuesto I según un método de oxidación convencional, por ejemplo, tratando el Compuesto I con un peróxido de ácido orgánico tal como ácido met-cloroperoxibenzoico (véase el documento WO 03/64572 o J. Med. Chem. 38(11), 1892 a 903, 1995), peróxido de hidrógeno, que es un agente de oxidación inorgánico (véase J. Heterocyc. Chem. 18 (7), 1305 a 8, 1981) u oxone (véase J. Am. Chem. Soc. 123 (25), 5962 a 5973, 2001). Esta oxidación puede proporcionar el mono-N-óxido puro o una mezcla de diferentes N-óxidos. La mezcla de N-óxidos se puede separar utilizando un método convencional tal como cromatografía.

- 35 [4. Compuesto intermedio del derivado de azol]

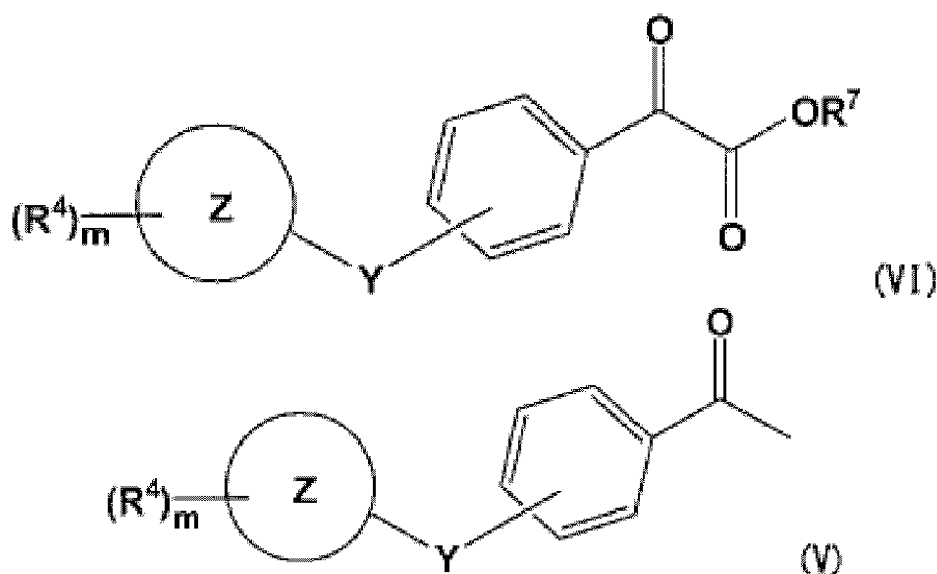
Los compuestos intermedios preferibles en la producción del derivado de azol pueden incluir compuestos representados por la siguiente fórmula general (IV) (de aquí en adelante denominado "Compuesto intermedio (IV)").



- Aquí, R², R⁴, Y, Z y m en la fórmula general (IV) son los mismos que R², R⁴, Y, Z y m en la fórmula general (I), respectivamente.

- 45 El Compuesto d1 en el Esquema 1 y el Compuesto d2 en los Esquemas 2 y 3 son un aspecto del Compuesto intermedio (IV). Por tanto, cuando se utiliza el Compuesto intermedio (IV), un derivado de azol (I) se puede producir haciendo referencia a los Esquemas 1 a 3 descritos anteriormente.

- 50 Como se muestra en el Esquema 1 descrito anteriormente, el compuesto representado por la fórmula general (IV) en donde R² es un grupo representado por -OR⁷ (de aquí en adelante denominado "Compuesto intermedio (VI)") se puede producir a partir de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (V) (de aquí en adelante denominado "Compuesto intermedio (V)").



Aquí, R^7 , R^4 , Y, Z y m en la fórmula general (VI) son los mismos que R^7 , R^4 , Y, Z y m en la fórmula general (I), respectivamente. De forma análoga, R^4 , Y, Z y m en la fórmula general (V) son los mismos que R^4 , Y, Z y m en la fórmula general (I), respectivamente.

Específicamente, el Compuesto intermedio (VI) se puede producir de una manera en la que, utilizando un compuesto R^7 -halogenado, yodo y un carbonato, el Compuesto intermedio (V) se cambia al Compuesto intermedio (VI) en sulfóxido de dimetilo.

[5. Agente químico agrícola u hortícola]

El derivado de azol (I) tiene un grupo imidazolilo o un grupo 1,2,4-triazolilo, y por lo tanto puede formar una sal de adición de ácidos de un ácido inorgánico o un ácido orgánico, o un complejo de metal. El derivado, por lo tanto, puede utilizarse como parte de una sal de adición de ácidos o complejo metálico en un agente químico agrícola u hortícola, o similar, como ingrediente activo.

(1) Efecto de control sobre enfermedades de plantas

El agente químico agrícola u hortícola en la presente realización muestra el efecto de control sobre diversas enfermedades de plantas.

Los ejemplos de las enfermedades aplicables pueden incluir las enfermedades que se describen a continuación. Después de cada enfermedad se describen, entre paréntesis, los gérmenes patógenos principales que producen la enfermedad: roya asiática de la soja (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomia*), mancha marrón de la soja (*Zymoseptoria glycines*), mancha púrpura de la soja (*Cercospora kikuchi*), mancha foliar en la soja (*Alternaria sp.*), antracnosis de la soja (*Collectotrichum truncatum*), mancha ojo de rana de la soja (*Cercospora sojina*), pudrición de raíz de la soja por Rhizoctonia (*Rhizoctonia solani*), pudrición de la hoja de la soja (*Rhizoctonia solani*), cancro de la soja (*Diaporthe phaseolorum*), pudrición de raíz y tallo de soja por Phytophthora (*Phytophthora sojae*), pie negro en colza/cancro del tallo (*Leptosphaeria maculans*, *Leptosphaeria biglobosa*), mancha clara de la hoja en colza (*Pyrenopeziza brassicae*), hernia de la colza (Clubroot) (*Plasmodiophora brassicae*), marchitez de la colza por Verticillium (*Verticillium longisporum*), mancha negra de la colza (*Alternaria spp*), tizón del arroz (*Pyricularia oryzae*), mancha de la hoja de arroz por Helminthosporium (*Cochliobolus miyabeanus*), tizón bacteriano del arroz (*Xanthomonas oryzae*), añublo de la vaina del arroz (*Rhizoctonia solani*), podrición del tallo del arroz (*Helminthosporium sigmoideum*), fusariosis del arroz (*Gibberella fujikuroi*), tizón de las plántulas de arroz (*Pythium aphanidermatum*), marchitamiento fúngico del arroz (*Pythium graminicola*), oídio de la cebada (*Erysiphe graminis f. sp. hordei*), roya del tallo de la cebada (*Puccinia graminis*), roya estriada de la cebada (*Puccinia striiformis*), moteado de la hoja de la cebada (*Pyrenophora graminea*), escaldadura de la cebada (*Rhynchosporium secalis*), carbón desnudo de la cebada (*Ustilago nuda*), mancha en red de la cebada (*Pyrenophora teres*), fusariosis de la espiga de la cebada (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), oídio del trigo (*Erysiphe graminis f. sp. tritici*), roya de la hoja del trigo (*Puccinia recondita*), roya estriada del trigo (*Puccinia striiformis*), mancha ocular del trigo (*Pseudocercospora herpotrichoides*), fusariosis de la espiga del trigo (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), mancha de la gluma del trigo (*Phaeosphaeria nodorum*), mancha salpicada de la hoja del trigo (*Zymoseptoria tritici*), moho de la nieve del trigo (*Microdochium nivale*), marchitamiento del trigo (*Gaeumannomyces graminis*), manchado de la gluma del trigo (*Epicoccum spp*), mancha amarilla del trigo (*Pyrenophora tritici-repentis*), podredumbre por moho de la nieve del trigo (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), mancha dólar del césped (*Sclerotinia homoeocarpa*), parches grandes en césped (*Rhizoctonia solani*), parches marrones del césped (*Rhizoctonia solani*), antracnosis del césped (*Colletotrichum*

graminícola), mancha foliar gris del césped (*Pyricularia grisea*), mancha anular necrótica del césped (*Ophiosphaerella korrae*), enfermedad de los hilos rojos en césped (*Laetisaria fuciformis*), roya del césped (*Puccinia zoysiae*), parche del verano del césped (*Magnaporthe poae*), podrición radical de pastos de estación cálida (*Gaeumannomyces graminis*), parche anular marrón del césped (*Waitea circinata*), anillos de brujas en césped (*Agaricus*, *Calvatia*, *Chlorophyllum*, *Clitocybe*, *Lepiota*, *Lepista*, *Lycoperdon*, *Marasmius*, *Scleroderma*, *Tricholoma* y similares), moho de la nieve en césped (*Microdochium nivale*), podredumbre por moho de la nieve en césped (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), moteado de la hoja por *Curvularia* en césped (*Curvularia* sp.), parche por Rhizoctonia en césped (*Ceratobasidium* sp.), marchitamiento del césped (*Zoysia decline*), carbón del maíz por *Phytophthora* (*Phytophthora maydis*), antracnosis del maíz (*Colletotrichum graminicola*), mancha marrón del maíz (*Kabatiella zeae*), mancha gris de las hojas del maíz (*Cercospora zeae-maydis*), fumagina del maíz (*Setosphaeria turcica*), tizón foliar del norte del maíz (*Cochliobolus carbonum*), mancha de las hojas del maíz (*Physoderma maydis*), roya del maíz (*Puccinia* spp.), mancha de la hoja de maíz por *Helminthosporium* (*Bipolaris maydis*), mancha amarilla de la hoja del maíz por *Helminthosporium* (*Phyllosticta maydis*), fusariosis de la espiga de maíz (*Gibberella zeae*), roya de la caña de azúcar (*Puccinia* spp.), mildiu polvoriento de las cucurbitáceas (*Sphaerotheca fuliginea*), antracnosis de las cucurbitáceas (*Colletotrichum lagenarium*, *Glomerella cingulata*), mildiu polvoriento del pepino (*Pseudoperonospora cubensis*), pudrición gris del pepino por *Phytophthora* (*Phytophthora capsici*), fusariosis del pepino (*Fusarium oxysporum* f. sp. *cucumerinum*), fusariosis de la sandía (*Fusarium oxysporum* f. sp. *niveum*), mildiu polvoriento del manzano (*Podosphaera leucotricha*), sarna del manzano (*Venturia inaequalis*), podredumbre morena del manzano (*Monilinia mali*), mancha por alternaria en el manzano (*Alternaria alternata*), cancro en el manzano por Valsa (*Valsa mali*), mancha negra del peral (*Alternaria kikuchiana*), mildiu polvoriento del peral (*Phyllactinia pyri*), mancha de color chocolate del peral (*Gymnosporangium asiaticum*), mancha negra del peral (*Venturia nashicola*), mildiu polvoriento de la fresa (*Sphaerotheca humuli*), podredumbre parda de los frutales de hueso (*Monilinia fructicola*), moho azul de los cítricos (*Penicillium italicum*), mildiu polvoriento de la vid (*Uncinula necator*), mildiu de la vid (*Plasmopara viticola*), podredumbre de las uvas maduras (*Glomerella cingulata*), roya de la vid (*Phakopsora ampelopsidis*), moteado de la hoja (*sigatoka negra*) (*Mycosphaerella fijiensis*, *Mycosphaerella musicola*), mildiu polvoriento del tomate (*Erysiphe cichoracearum*), tizón temprano del tomate (*Alternaria solani*), mildiu polvoriento de la berenjena (*Erysiphe cichoracearum*), podrición de verano de la patata por *Phytophthora* (*Alternaria solani*), antracnosis de la patata (*Colletotrichum coccodes*), mildiu polvoriento de la patata (*Erysiphe* spp., *Leveillula taurica*), pudrición de la patata por *Phytophthora* (*Phytophthora infestans*), mildiu polvoriento del tabaco (*Erysiphe cichoracearum*), mancha de color chocolate del tabaco (*Alternaria longipes*), mancha marrón de la remolacha azucarera (*Cercospora beticola*), mildiu polvoriento de la remolacha azucarera (*Erysiphe betae*), pudrición de la hoja de la remolacha azucarera (*Thanatephorus cucumeris*), podrición de la raíz de la remolacha azucarera (*Thanatephorus cucumeris*), pie negro de la remolacha azucarera (*Aphanomyces cochlioides*), clorosis del rábano japonés (*Fusarium oxysporum* f. sp. *raphani*), antracnosis de la hoja de té (*Discula theae-sinensis*), agallas blancas de las hojas de té (*Exobasidium vexans*), viruela de las hojas de té por *Paracercospora* (*Pseudocercospora ocellata*, *Cercospora chaeae*), mancha anular de la hoja de té (*Pestalotiopsis longiseta*, *Pestalotiopsis theae*), agallas de la hoja de té (*Exobasidium reticulatum*), mancha negra por *Alternaria* del algodón (*Alternaria* spp.), antracnosis del algodón (*Glomerella* spp.), mancha anular del algodón (*Ascochyta gossypii*), roya del algodón (*Puccinia* spp., *Phytophthora* spp.), mancha foliar y añublo por *Cercospora* del algodón (*Cercospora* spp.), pudrición de las bolas de algodón por *Diplodia* (*Diplodia* spp.), Hardlock del algodón (*Fusarium* spp.), pie negro del algodón (*Phoma* spp.), mancha foliar por *Stemphyllium* del algodón (*Stemphyllium* spp.), añublo negro de la hoja del maní (*Cercosporidium personatum*), mancha marrón del maní (*Cercospora arachidicola*), marchitamiento meridional del maní (*Sclerotium rolfsii*), roya del maní (*Puccinia arachidis*), moho gris (*Botrytis cinerea*) que ataca a diversos cultivo, enfermedades producidas por el género *Pythium* (*Pythium* spp.), esclerotinias (*Sclerotinia sclerotiorum*) y similares. También se incluyen enfermedades infecciosas de las semillas o enfermedades en el crecimiento temprano de diversas plantas, causadas por *Aspergillus* sp., *Cochliobolus* sp., *Corticium* sp., *Diplodia* sp., *Penicillium* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Mucor* sp., *Phoma* sp., *Phomopsis* sp., *Pyrenophora* sp., *Pythium* sp., *Rhizoctonia* sp., *Rhizopus* sp., *Thielaviopsis* sp., *Tilletia* sp., *Trichoderma* sp. y *Ustilago* sp.

El agente químico agrícola u hortícola de la presente realización puede utilizarse para un germicida. El agente químico agrícola u hortícola de la presente realización muestra el efecto de control particularmente excelente sobre las enfermedades del tizón de la espiga de la familia *Fusarium* del trigo como la mancha moteada de la hoja del trigo y la roya de la hoja de la cebada, entre las enfermedades descritas anteriormente. Por esa razón, el agente químico agrícola u hortícola se utiliza preferiblemente para controlar la familia del trigo, pero sin limitarse a ella.

El agente químico agrícola u hortícola de la presente realización se puede utilizar en todas las plantas. Los ejemplos de las plantas aplicables pueden incluir las siguientes: plantas de la familia *Gramineae* tales como arroz, trigo, cebada, centeno, avena, triticale, maíz, sorgo, caña de azúcar, césped, césped Bent, césped Bermuda, festuca y cizaña; de la familia *Leguminosae* tales como frijol de soja, maní, judía, chícharo, judía roja enana y alfalfa; de la familia *Convolvulaceae* tales como batata; de la familia *Solanaceae* tales como pimiento rojo, pimiento morrón, tomate, berenjena, patata y tabaco; de la familia *Polygonaceae* tales como alforfón; de la familia *Asteraceae* tales como girasol; de la familia *Araliaceae* tales como ginseng; de la familia *Brassicaceae* tales como colza, col china, nabo, col y rábano japonés; de la familia *Chenopodiaceae* tales como remolacha azucarera; de la familia *Malvaceae* tales como algodón; de la familia *Rubiaceae* tales como café; de la familia *Sterculiaceae* tales como cacao; de la familia *Theaceae* tales como hojas de té; de la familia *Cucurbitaceae* tales como sandía, melón, pepino y calabaza; de la familia *Liliaceae* tales como cebolla, cebollino y ajo; de la familia *Rosaceae* tales como fresa, manzana, almendra, albaricoque, ciruela, melocotón amarillo, ciruela japonesa, melocotón y pera; de la familia *Apiaceae* tales como zanahoria; de la familia *Araceae* tales como taro; de la familia *Anacardiaceae* tales como mango; de la familia *Bromeliaceae* tales como piña;

de la familia *Caricaceae* tales como papaya; de la familia *Ebenaceae* tales como caqui; de la familia *Ericaceae* tales como arándano; de la familia *Juglandaceae* tales como pecana; de la familia *Musaceae* tales como plátano; de la familia *Oleaceae* tales como aceituna; de la familia *Arecaceae* tales como coco y palmera datilera; de la familia *Rutaceae* tales como mandarina, naranja, pomelo y limón; de la familia *Vitaceae* tales como uva; flores y plantas ornamentales; y árboles no frutales y otras plantas ornamentales. La planta también puede incluir plantas silvestres, cultivares de plantas y plantas y cultivares de plantas obtenidos por un método de reproducción convencional tal como cruce o plasmogamia y plantas y cultivares de plantas de recombinación genética obtenidos por manipulación genética. Las plantas y cultivares de plantas de recombinación genética pueden incluir, por ejemplo, cultivos resistentes a herbicidas, cultivos resistentes a plagas en los que están integrados genes que producen proteínas insecticidas, cultivos resistentes a enfermedades en los que existen genes capaces de producir sustancias que inducen resistencia a enfermedades, cultivos que aumentan el sabor, cultivos que aumentan el rendimiento, cultivos con propiedades mejoradas, cultivos de mayor rendimiento y similares. Los cultivares de plantas de recombinación genética específicos pueden incluir productos que contienen una marca comercial registrada tales como Roundup Ready, Liberty Link, B.t., BXN, Poast Compatible, AgriSure, Genuity, Optimum, Powercore, DroughtGard, YieldGard, Herculex, WideStrike, Twinlink, VipCot, GlyTol, Newleaf o Bollgard.

(3) Efecto de protección de material industrial

Además, el derivado de azol (I) muestra el excelente efecto de proteger de forma eficaz materiales industriales de diversos microorganismos dañinos que atacan los materiales industriales y, por lo tanto, puede utilizarse como un agente protector de materiales industriales. Los ejemplos del microorganismo pueden incluir los microorganismos que se describen a continuación.

Aspergillus sp., que son microorganismos que deterioran el papel/pasta de papel (incluyendo gérmenes formadores del limo); *Aspergillus sp.* que son microorganismos que deterioran las fibras tales como *Trichoderma sp.*, *Penicillium sp.*, *Geotrichum sp.*, *Chaetomium sp.*, *Cadophora sp.*, *Ceratostomella sp.*, *Cladosporium sp.*, *Corticium sp.*, *Lentinus sp.*, *Lenzites sp.*, *Phoma sp.*, *Polysticus sp.*, *Pullularia sp.*, *Stereum sp.*, *Trichosporium sp.*, *Aerobacter sp.*, *Bacillus sp.*, *Desulfovibrio sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Flavobacterium sp.* y *Micrococcus sp.*; *Tyromyces palustris* que son gérmenes que degradan la madera tales como *Penicillium sp.*, *Chaetomium sp.*, *Myrothecium sp.*, *Curvularia sp.*, *Gliomastix sp.*, *Memnoniella sp.*, *Sarcopodium sp.*, *Stschybotrys sp.*, *Stemphylium sp.*, *Zygorhynchus sp.*, *Bacillus sp.* y *Staphylococcus sp.*; *Aspergillus sp.* que son microorganismos que deterioran el cuero tales como *Corioliolus versicolor*, *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Rhizopus sp.*, *Aureobasidium sp.*, *Gliocladium sp.*, *Cladosporium sp.*, *Chaetomium sp.* y *Trichoderma sp.*; *Aspergillus sp.* que son microorganismos que deterioran el caucho/plástico tales como *Penicillium sp.*, *Chaetomium sp.*, *Cladosporium sp.*, *Mucor sp.*, *Paecilomyces sp.*, *Pilobus sp.*, *Pullularia sp.*, *Trichosporon sp.* y *Tricothecium sp.*; *Aspergillus sp.* que son microorganismos que deterioran los recubrimientos tales como *Penicillium sp.*, *Rhizopus sp.*, *Trichoderma sp.*, *Chaetomium sp.*, *Myrothecium sp.*, *Streptomyces sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Bacillus sp.*, *Micrococcus sp.*, *Serratia sp.*, *Margarinomyces sp.* y *Monascus sp.*; *Penicillium sp.*, *Cladosporium sp.*, *Aureobasidium sp.*, *Gliocladium sp.*, *Botryodiplodia sp.*, *Macrosporium sp.*, *Monilia sp.*, *Phoma sp.*, *Pullularia sp.*, *Sporotrichum sp.*, *Trichoderma sp.*, *bacillus sp.*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.* y similares.

La presente invención no se limita a cada realización descrita anteriormente y pueden realizarse diversas alteraciones dentro del alcance mostrado en las reivindicaciones.

(4) Preparación farmacéutica

El agente químico agrícola u hortícola se usa mezclando el derivado de azol (I), que es el ingrediente activo, con un vehículo sólido o vehículo líquido (diluyente), un tensioactivo y otros adyuvantes de preparaciones farmacéuticas y similares y formando la preparación farmacéutica en diversos estados, por ejemplo, un agente en polvo, un agente de hidratación, un agente granulado y una emulsión.

La preparación farmacéutica se prepara de manera que el derivado de azol (I) esté contenido en una cantidad del 0,1 al 95 % en peso, preferiblemente del 0,5 al 90 % en peso, más preferiblemente del 2 al 80 % en peso del ingrediente activo. A continuación se describen ejemplos del vehículo sólido, el vehículo líquido y el tensioactivo, que se utilizan como adyuvantes de la preparación farmacéutica. En primer lugar, el vehículo sólido se utiliza como un vehículo en polvo o un vehículo granulado. Sus ejemplos pueden incluir minerales tales como arcilla, talco, tierra de diatomeas, zeolita, montmorillonita, bentonita, arcilla ácida, arcilla activada, atapulgita, calcita, vermiculita, perlita, piedra pómez y arena de sílice; sustancias orgánicas sintéticas tales como urea; sales tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, cal hidratada y bicarbonato de sodio; sustancias inorgánicas sintéticas tales como sílice amorfa incluyendo negro de carbón blanco y dióxido de titanio; vehículos vegetales tales como madera en polvo, tallo de maíz (mazorca), cáscara de nuez (cáscaras de frutos secos), huesos de frutas, paja, serrín, salvado de trigo, harina de soja, celulosa en polvo, almidón, dextrina y sacáridos; diversos vehículos poliméricos, por ejemplo, geles poliméricos solubles en agua tales como lignina reticulada, gel catiónico, agente de gelificación capaz de gelificar por calentamiento o con una sal metálica multivalente y agar, y polietileno clorado, polipropileno clorado, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, copolímero de etileno y acetato de vinilo y resina de urea-aldehído, y similares.

El vehículo líquido puede incluir disolventes alifáticos (parafina), disolventes aromáticos (xileno, alquil benceno, alquil naftaleno y similares), disolventes mixtos (aceite de hulla), aceite de máquina (hidrocarburo alifático de alta temperatura de ebullición purificado), alcoholes (etanol, isopropanol, ciclohexanol y similares), alcoholes polihidroxílicos (etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol y similares), derivados de alcohol polihidroxílico (éter de glicol basado en propileno y similares), cetonas (acetona, ciclohexanona, $\pm$ -butirolactona y similares), ésteres (ésteres metílicos de ácido graso (éster metílico de ácido graso de aceite de coco), lactato de etilhexilo, carbonato de propileno, éster metílico de ácido dibásico (éster dimetílico de ácido succínico, éster dimetílico de ácido glutámico, éster dimetílico de ácido adípico y similares)), vehículos que contienen nitrógeno (N-alquil pirrolidonas), aceites y grasas (aceite de coco, aceite de soja, aceite de semilla de colza y similares), disolventes basados en amida (dimetil formamida, (N,N-dimetil octanamida, N,N-dimetildecano-1-amida, éster metílico del ácido 5-(dimetilamino)-4-metil-5-oxo-valérico, disolvente basado en N-acil morfina (CAS n.º 887947-29-7, y similares)), sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, y agua, y similares.

A continuación se describen ejemplos del tensioactivo. El tensioactivo no iónico puede incluir, por ejemplo, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de polioxietileno, éster de ácido de resina de polioxietileno, diéster de ácido graso de polioxietileno, alquil éter de polioxietileno, alquilfenil éter de polioxietileno, dialquilfenil éter de polioxietileno, condensado de alquilfenil éter de polioxietileno y formalina, polímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, éter de polímero de bloque de alquil polioxietileno/polioxipropileno, polioxietilenoalquilamina, amida de ácido graso de polioxietileno, bisfenil éter de ácido graso de polioxietileno, polioxietileno bencilfenil (o fenilfenil) éter, polioxietileno estirilfenil (o fenilfenil) éter, éter de polioxietileno y tensioactivos de silicona de tipo éster y basados en flúor, aceite de ricino polioxietilenado, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado y similares. El tensioactivo aniónico puede incluir sales sulfato tales como alquil sulfato, alquil éter sulfato de polioxietileno, alquilfenil éter sulfato de polioxietileno, bencil (o estiril) fenil (o fenilfenil) éter sulfato de polioxietileno, polioxietileno, sulfato de polímero de bloque de polioxipropileno; sales sulfonato tales como sulfonato de parafina (alcano), sulfonato de α -olefina, sulfosuccinato de dialquilo, bencenosulfonato de alquilo, naftalenosulfonato de mono o dialquilo, condensado de naftalenosulfonato-formalina, disulfonato de alquil difenil éter, sulfonato de lignina, sulfonato de polioxietileno alquilfenil éter y semiéster de ácido polioxietileno alquil éter sulfosuccínico; sales de ácidos grasos tales como ácido graso, sarcosinato de ácido N-metil graso y ácido resínico; sales fosfato tales como fosfato de polioxietileno alquil éter, fosfato de polioxietileno mono o di-alquil fenil éter, fosfato de bencilato (o estirilato) de polioxietileno fenil (o fenilfenil) éter, polímero de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, fosfatidilcolina fosfatidil etanolimina (lecitina) y fosfato de alquilo. El tensioactivo catiónico puede incluir sales de amonio tales como cloruro de alquil trimetil amonio, cloruro de metil polioxietileno alquil amonio, bromuro de alquil N-metil piridio, cloruro de amonio mono o di-alquilmetilado y dicloruro de alquil pentametil propileno diamina; sales de benzalconio tales como cloruro de alquil dimetil benzalconio y cloruro de bencetonio (cloruro de octilfenoxietoxietil dimetil bencil amonio).

Otros adyuvantes para la preparación farmacéutica pueden incluir sales inorgánicas tales como sodio y potasio, que se utilizan como agente para controlar el pH; agentes desespumantes a base de flúor o silicona; sales solubles en agua tales como cloruro de sodio; polímeros solubles en agua tales como goma de xantano, goma guar, carboximetil celulosa, polivinil pirrolidona, polímero de carboxivinilo, polímeros acrílicos, alcohol polivinílico, derivados de almidón y polisacáridos, ácido algínico y sales de los mismos, que se utilizan como espesante; sales de metales de ácido esteárico, tripolifosfato de sodio, hexametafosforato de sodio; y conservantes, agentes colorantes, antioxidantes, agentes absorbentes de ultravioleta, agentes reductores del daño químico y similares.

La preparación farmacéutica puede utilizarse tal cual o diluyéndola con un diluyente tal como agua para ajustar una concentración predeterminada. Cuando se diluye, la concentración del derivado de azol (I) está deseablemente dentro de un intervalo del 0,001 al 1,0 %.

La cantidad del derivado de azol (I) utilizada es de 20 a 5000 g, más preferiblemente de 50 a 2000 g por hectárea (h) de terreno agrícola u hortícola tal como una granja, un arrozal, una explotación frutícola o un invernadero. La concentración y cantidad de uso varían dependiendo de la forma de dosificación, el momento en el que se utilice, el uso, la ubicación del uso y el cultivo diana y, por lo tanto, es posible aumentarlas o disminuirlas sin adherirse al intervalo descrito anteriormente.

El agente químico agrícola u hortícola de la presente realización puede utilizarse en un estado en el que se combine con otro ingrediente activo conocido para aumentar el rendimiento como agente químico agrícola u hortícola. Los ejemplos de los otros ingredientes activos conocidos pueden incluir ingredientes activos conocidos contenidos en un germicida, un insecticida, un miticida, un nematocida o un regulador de crecimiento de las plantas.

(5-1) Ingrediente activo para uso como germicida

El ingrediente activo adecuado para uso como germicida puede incluir, por ejemplo, compuestos inhibidores de la biosíntesis de esterol, compuestos basados en benzoimidazol, compuestos inhibidores de succinato deshidrogenasa (compuestos SDHI), compuestos basados en estrobilurina, compuestos basados en fenilamida, compuestos basados en dicarboxiimida, compuestos basados en anilino pirimidina, compuestos que tienen múltiples puntos reactivos, antibióticos, compuestos basados en carbamato, compuestos basados en quinolina, compuestos basados en fósforo orgánico, compuestos basados en carboxiamida y similares.

- Los compuestos inhibidores de la biosíntesis de esterol pueden incluir azaconazol, bitertanol, bromuconazol, difenoconazol, ciproconazol, diniconazol, fenbuconazol, fluquin-conazol, flutriafol, hexaconazol, imazalil, imibenconazol, metconazol, ipconazol, miclobutanil, pefurazoato, penconazol, procloraz, propiconazol, protioconazol, epoxiconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triflumizol, triticonazol, flusilazol, oxpoconazol, mefentrifluconazol, ipfentrifluconazol, 1-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(4-clorobencil)-2-(clorometil)-2-metilciclopentano-1-ol, 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metilciclopentano-1-carboxilato de metilo, fenpropimorf, fenpropidin, spiroxamina, tridemorf, bupirinato, fenarimol, pirifenox, triforine y similares.
- Los compuestos basados en benzoimidazol pueden incluir carbendazim, benomilo, tiabendazol, tiofanato-metilo, fuberidazol y similares.
- Los compuestos inhibidores de succinato deshidrogenasa (compuestos SDHI) pueden incluir bixafen, benzovindiflupir, boscalid, fluopiram, flutolanil, fluxapiraxad, furametpir, isofetamid, isopirazam, mepronil, penflufen, pentiopirad, sedaxane, tifulzamid, flupiradifosfato, pirafloxifen, pirafloxifen, pirafloxifen, pirafloxifen, pirafloxifen, pirafloxifen y oxicarboxin.
- Los compuestos basados en estrobilurina pueden incluir azoxistrobin, dimoxistrobin, enestrobin, fenamistrobin, fluoxastrobin, kresoxim-metil, metominostrobin, orysastrobin, picoxistrobin, piraclostrobin, trifloxistrobin, madestrobin, piribencarb, piraoxistrobin, pirametostrobin, flufenoxistrobin, enoxastrobin, coumoxistrobin, triclopiricarb y similares.
- Los compuestos basados en fenilamida pueden incluir benalaxil, benalaxil M o kiralaxil, metalaxil, metalaxil M o mefenoxam, y oxadixil, y similares.
- Los compuestos basados en dicarboximida pueden incluir procimidona, iprodiona, vinclozolina y similares.
- Los compuestos basados en anilino pueden incluir ciprodinil, mepanipirim, pirimetanil y similares.
- Los compuestos que tienen múltiples puntos reactivos pueden incluir mancozeb, maneb, metiram, propineb, tiram (tiuram), zineb, ziram, amobam, anilazina, ditianon, fluazinam, pencicuron, quintozeno, trifluanid, dodain, guazatina, iminoctadina (acetato de iminoctadina, albesilato de iminoctadina), compuestos de cobre (por ejemplo, oxiclورو de cobre, hidróxido cúprico, sulfato básico de cobre, sulfato de cobre, cobre orgánico (óxido de cobre), nonilfenol-sulfonato de cobre, DBEDC y similares), hidrogenocarbonatos (hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio), plata metálica, fentin, azufre, captan, clorotalonil (TPN), folpet y similares.
- El antibiótico puede incluir kasugamicina, polioxina, estreptomina, validamicina, oxitetraciclina y similares.
- El compuesto a base de carbamato puede incluir bentiavalicarb (bentiavalicarb isopropilo), dietofencarb, iprovalicarb, propamocarb, tolprocarb y similares.
- El compuesto a base de quinolina puede incluir ácido oxolínico, piroquilona, quinoxifén, tebufloquín y similares.
- El compuesto a base de fósforo orgánico puede incluir dinocap, edifenfós (EDDP), fosetil (fosetil-aluminio), iprobenfós (IBP), meptildinocap, tolclofós-metilo y similares.
- El compuesto a base de carboxamida puede incluir carpropamida, ethaboxam, fenoxanil, siltiofam, tiadinil, isotianil y similares.
- Los otros compuestos para el germicida usado pueden incluir ametoctradin, amisulbrom, ciazofamid, ciflufenamida, cimoxanilo, diclocimet, diclomezina, famoxadona, fenhexamid, fenitropan, fludioxonil, fluopicolide, flusulfamida, flutianilo, halpin, isoprotilan, isotianilo, mandipropamid, metrafenona, oxatiapiprolin, ftalida, proquinazid, valifenalato, zoxamida, diclobentiazox, fenpicoxamid, picarbutrazox, quinofumelin, diemtomorf, flumorf, bupirinato, ferimzon, acibenzolar (acibenzolar-S-metilo), etridiazol, himexazol, probenazol, tricloclazol, fenpirazamina, tecloftalam, hidroxisoxazol, fluoroimida, piriofenona, diflometorim, quinometionato, aminopirifén, diclobentiazox, extracto de hifa de *lentinula*, pesticidas bióticos (*Agrobacterium radiobacter*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas rhodesiae*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus simplex*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Erwinia carotovora* no patógena, *Lactobacillus plantarum*, *Variovarax paradoxus*) y similares.
- (5-2) Ingrediente activo para insecticida
- El ingrediente activo preferible para el uso insecticida puede incluir, por ejemplo, compuestos a base de fósforo orgánico, compuestos a base de carbamato, compuestos a base de piretroides, compuestos a base de toxinas Neres, compuestos a base de neonicotinoides, compuestos a base de benzoilurea y otros compuestos para controlar el crecimiento de insectos, compuestos orgánicos clorados, compuestos de origen natural y similares.

Los compuestos a base de fósforo orgánicos incluyen acefato, azinfós-metilo, cadusafós, cloroetoxifós, clorfenvinfós, clorpirifós, cianofós, demeton-S-metilo, diazinón, diclorvos (DDVP), dicrotofós, dimetoato, disulfotón, etión, etoprofós, EPN, fenamifós, fenitrotión (MEP), fentión (MPP), fostiazato, imiciafós, isofenfós, isoxatión, malatión, metamidofós, metidatión, mevinfós, monocrotofós, Ometoato, oxidementón metilo, paratión, paratión-metilo, fentoato, forato, fosadona, fosmet, fosfamidón, foxim, pirimifós-metilo, profenofós, protiofós, piraclofós, piridafentión, quinalfós, tebupirimfós, terbufós, triazofós, triclorfón (DEP) y similares.

El compuesto a base de carbamato incluye alanicarb, aldicarb, benfuracarb, BPMC, carbarilo (NAC), carbofurano, carbosulfán, cartap, fenoxicarb (BPMC), formetanato, isoisoprocab (MIPC), metiocarb, metomil, oxamil, pirimicarb, tiodicarb, XMC, bendiocarb, etiofencarb, fenobcarb, fenotiocarb, furatiocarb, metolcarb, xililcarb y similares.

El compuesto a base de piretroides puede incluir acrinatrina, aletrina, cipermetrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, cipermetrina,

deltametrina, dimeflutrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flubrocitrinato, fulcitrinato, fluvalinato, halfenprox, cihalotrina, metoflutrina, momfluorotrina, permetrina, proflutrina, teflutrina, tralometrina, ciflutrina, kappa-bifentrina, imiprotrina, piretrina, cloropralletina, épsilon-metoflutrina, cifenotrina y similares.

El compuesto de toxina Neres puede incluir cartap, bensultap, tiociclam, monosultap, bisultap y similares.

El compuesto neonicotinoide puede incluir acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, tiacloprid, tiametoxam y similares.

El compuesto de benzoilurea puede incluir bistriflurón, clorfluazurón, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, teflubenzurón, triflumurón y similares.

El otro compuesto para controlar el crecimiento de insectos puede incluir buprofezina, cromafenozida, ciromazina, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida, piriproxifeno y similares.

Los compuestos orgánicos clorados pueden incluir aldrin, dieldrin, endosulfán, metoxiclor, lindano, DDT y similares.

El compuesto de origen natural puede incluir abamectina, toxinas cristalinas de producción y esporas viables derivadas de *Bacillus thuringiensis*, y mezclas de los mismos, bensultap, benzoato de emamectina, lepimectina, milbemectina, spinetoram, spinosad, aceites de máquinas, almidón, almidón reducido sacarificado, aceite de colza, oleato de sodio, ésteres de ácidos monograsos de propilenglicol, glicéridos de ácidos grasos, fosfato férrico y similares.

Los otros compuestos para el uso de insecticidas pueden incluir avermectina, clorantraniliprol, clorfenapir, ciantraniliprol, diafentiorón, etiprol, fipronil, flonicamid, flubendiamida, fluensulfona, flupiradifurona, indoxacarb, metaflumizona, metaldehído, pimetozina, piridaril, pirifluquinazón, silafluofén, espirotetramat, Sulfoxaflor, tolfenpirad, afidopiropen, broflanilida, ciclaniliprol, dicloromezotiaz, furrometoquina, fluazaindolizina, fluhexafón, fluxametamida, piriprol, tetraniliprol, triflumezopirim, metopreno, ticlopirazoflor, flupirimina, espiropidión, benzpirimoxano, cialodiamida, sulfluramida y similares.

(5-3) Ingrediente activo para uso acaricida

El ingrediente activo preferible para el uso acaricida (componente activo acaricida) puede incluir, por ejemplo, acequinocil, amidoalumet, amitraz, azociclotin, bifenazato, bromopropionato, propilato, clorfeson, quinometionato, fenisobromolato, benzoximato, Clofentezina, cienopirafén, ciflumetofén, cihexatín, diflovidazín, dienoclor, etoxazol, Fenazaquint, óxido de fenbutatín, fenpiroximato, fenotiocarb, fluacipirim, hexitiazox, propargita (BPPS), piflubumida, piridabén, pirimidifén, espirodiclofén, espiromesifén, Tebufenpirad, tetratetradifón, acinonapir, aceite combinado y similares.

(5-4) Ingrediente activo para uso nematicida

El ingrediente activo preferible para el uso nematicida (componente activo nematicida) puede incluir, por ejemplo, D-D (1,3-dicloropropeno), DCIP (diclorodiisopropil éter), isotiocianato de metilo, sal de sodio de carbam, cadusfós, fostiazato, imiciafós, tartarato de morantel, clorhidrato de levamisol, Nemadectina, tioazafén y similares.

(5-5) Ingrediente activo para uso regulador de crecimiento de las plantas

El ingrediente activo óptimo para el uso regulador de crecimiento de las plantas puede incluir, por ejemplo, aminoetoxivinil glicina, cloromequat, clorprofam, ciclanilida, dikegulac, daminozida, etefón, flurprimidol, flumetralina, forclorfenurón, giberelina, sal de hidrazida maleica, cloruro de mepiquat, metil ciclopropeno, bencilaminopurina, paclobutrazol, prohexadiona, tidiazurón, fosforotritioato de tributilo, trinexapac-etilo, uniconazol y similares.

[Método para eliminar enfermedades de plantas]

El agente químico agrícola u hortícola de la presente realización puede utilizarse en tierras de cultivo tales como granjas, arrozales, céspedes y explotaciones frutícolas, y no agrícolas. El agente químico agrícola u hortícola en la presente realización también puede utilizarse, además de para tratamientos de tallos y hojas tales como aplicación foliar, por tratamientos de semillas incluyendo tratamientos de bulbos y tubérculos, tratamientos de riego y tratamientos no foliares tales como un tratamiento de la superficie del agua. El método de control de enfermedades de las plantas en la presente realización, por tanto, es un método que incluye procedimientos de realización del tratamiento foliar o no foliar utilizando el agente químico agrícola u hortícola descrito anteriormente. Cuando se realiza el tratamiento no foliar, la mano de obra puede reducirse en comparación con un caso en el que se realiza el tratamiento foliar.

Cuando el agente se utiliza en el tratamiento de semillas, el agente químico se adhiere a las semillas mezclando el agente hidratante y el agente en polvo y agitándolos, o sumergiendo las semillas en el agente hidratante diluido. El tratamiento incluye un tratamiento de recubrimiento de las semillas. En el tratamiento de las semillas, la cantidad de ingrediente activo utilizada es, por ejemplo, de 0,01 a 10000 g para 100 kg de las semillas, preferiblemente de 0,1 a 1000 g. Las semillas tratadas con el agente químico agrícola u hortícola se utilizan de la misma manera que las semillas habituales.

Cuando el agente se utiliza en el tratamiento de riego, los hoyos de plantación y las periferias de los mismos se tratan con el agente granular cuando se trasplantan las plántulas, o similares. El suelo alrededor de las semillas o plantas se trata con el agente granular y el agente hidratante. Cuando se realiza el tratamiento de riego, la cantidad de ingrediente activo utilizada es, por ejemplo, de 0,01 a 10000 g, preferiblemente de 0,1 a 1000 g, por metro cuadrado (m²) del terreno agrícola u hortícola.

Cuando el agente se utiliza en el tratamiento de la superficie del agua, la superficie del agua del arrozal se trata con el agente granular, o similar. Cuando se realiza el tratamiento de la superficie del agua, la cantidad del ingrediente activo utilizada es, por ejemplo, de 0,1 a 10000 g por 10 ares (a) de arrozal, preferiblemente de 1 a 1000 g.

Cuando el agente se utiliza en la aplicación foliar, la cantidad del ingrediente activo utilizado es, por ejemplo, de 20 a 5000, más preferiblemente de 50 a 2000 g, por hectárea (ha) de terreno agrícola u hortícola tal como la granja, arrozal, explotación frutícola o invernadero.

La concentración y la cantidad de uso varían dependiendo de la forma de dosificación, el momento en el que se utilice, el uso, la ubicación del uso y el cultivo diana y, por lo tanto, es posible aumentarlas o disminuirlas sin adherirse al intervalo descrito anteriormente.

El agente protector para material industrial que contiene el derivado de azol (I) como ingrediente activo puede contener varios componentes además del derivado de azol (I). El agente protector para material industrial que contiene el derivado de azol (I) como ingrediente activo puede utilizarse disolviéndolo o dispersándolo en un vehículo líquido apropiado, o mezclándolo con un vehículo sólido. El agente protector para material industrial que contiene el derivado de azol (I) como ingrediente activo puede contener, si es necesario, un emulsionante, un dispersante, un esparcidor, un agente penetrante, un agente humectante, un estabilizador y similares. Los ejemplos de la forma de dosificación del agente protector para material industrial que contiene el derivado de azol (I) como ingrediente activo pueden incluir un agente hidratante, un agente en polvo, un agente granular, un comprimido, una pasta, una suspensión, un aerosol y similares. El agente protector para material industrial que contiene el derivado de azol (I) como ingrediente activo puede contener otros germicidas, insecticidas, agentes para prevenir el deterioro y similares.

El vehículo líquido no está particularmente limitado siempre que no reaccione con el ingrediente activo. El vehículo líquido puede incluir, por ejemplo, agua, alcoholes (por ejemplo, alcohol metílico, alcohol etílico, etilenglicol, celosolve y similares), cetonas (por ejemplos, acetona, metil etil cetona y similares), éteres (por ejemplos, éter dimetílico, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplos, benceno, tolueno, xileno, metil naftaleno y similares), hidrocarburos alifáticos (por ejemplos, gasolina, queroseno, aceite de hulla, aceite de máquinas, fuelóleo y similares), amidas ácidas (por ejemplos, dimetil formamida, N-metil pirrolidona y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplos, cloroformo, tetraclorometano y similares), ésteres (por ejemplo, éster de acetato de etilo, éster de glicerina de ácido graso y similares), nitrilos (por ejemplos, acetonitrilo y similares), sulfóxido de dimetilo y similares.

Como vehículo sólido, es posible utilizar un polvo fino o material granular de caolín, bentonita, arcilla ácida, pirofilita talco, tierra de diatomeas, calcita, urea o sulfato de amonio.

Como emulsionante o dispersante, es posible utilizar tensioactivos tales como jabones, sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilarilo, sulfosuccinato de dialquilo, sales de amonio cuaternario, oxialquil aminas, ésteres de ácidos grasos, óxidos de polialquileno, anhidrosorbitoles y similares.

Cuando el derivado de azol (I) está contenido en la preparación farmacéutica como ingrediente activo, su contenido depende de la forma de dosificación y del propósito deseado, pero puede ajustarse del 0,1 al 99,9 % en peso basándose en la cantidad total de la preparación farmacéutica. Cuando se utiliza realmente, es preferible añadirle apropiadamente un disolvente, un diluyente o un extensor para que la concentración de tratamiento sea usualmente del 0,005 al 5 % en peso, preferiblemente del 0,01 al 1 % en peso.

Como se ha explicado anteriormente, el derivado de azol (I) muestra la excelente acción germicida sobre muchos gérmenes que causan enfermedades de plantas. El agente para controlar enfermedades agrícolas u hortícolas que contiene el derivado de azol (I) como ingrediente activo tiene la baja toxicidad para seres humanos y animales y la alta seguridad de manipulación, y puede mostrar el alto efecto de control sobre las diversas enfermedades de plantas.

[Ejemplo]

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con detalle con referencia a ejemplos de producción, ejemplos de preparación y ejemplos de ensayo. Debe apreciarse que la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos de producción, ejemplos de preparación y ejemplos de ensayo siempre que la presente invención no se desvíe de la esencia.

<Ejemplo ilustrativo 1. Síntesis del Compuesto de control B (Compuesto descrito en la bibliografía de patente 2) (no según la presente invención)> Síntesis de 2-oxo-2-(4-fenoxifenil)acetato de metilo

1,00 g de difenil éter disponible comercialmente se disolvió en 12 ml de cloruro de metileno y la solución se enfrió en un baño de hielo. A la solución se le añadieron 0,936 g de cloruro de aluminio y después se añadieron gota a gota 0,864 g de cloroglixilato de metilo durante 30 minutos. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla se vertió en una solución mixta de hielo + ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 M, agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de que el disolvente se eliminara por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,973 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 64,6 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-fenoxifenil)acrilato de metilo

Se pesaron 184 mg de hidruro de sodio en un matraz de tres bocas de 25 ml y se le añadieron 7 ml de sulfóxido de dimetilo (de aquí en adelante, denominado DMSO). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla se enfrió a 10 °C y se le añadieron poco a poco 1,75 g de bromuro de metiltrifenilfosfina (MTPB). Después de que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y se agitara de nuevo durante 30 minutos, se disolvieron 0,938 g de 2-oxo-2-(4-fenoxifenil)acetato de metilo sintetizado en el párrafo anterior en 2 ml de DMSO y se añadieron gota a gota durante 5 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,595 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 63,9 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Síntesis de 2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (compuesto de control B)

Se disolvieron 0,590 g de 2-(4-fenoxifenil)acrilato de metilo sintetizado en el párrafo anterior en 6 ml de acetonitrilo y 6 ml de metanol y la solución se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadieron 0,767 g de aducto de urea-peróxido de hidrógeno y 0,385 g de carbonato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 7,25 horas. A la mezcla se le añadieron 0,100 g de carbonato de potasio y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo con tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 0,585 g de producto bruto en forma de un líquido incoloro. Se disolvieron 0,560 g de producto bruto en 8 ml de dimetilformamida (DMF) y a la mezcla se le añadieron 0,144 g de triazol y 0,189 g de triazol sódico y se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/4), obteniendo de este modo 0,484 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 61,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,03 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

5

<Ejemplo ilustrativo 2. Síntesis del Compuesto I-5 (no según la presente invención)>

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

10 Mediante la misma operación que en la síntesis de 2-oxo-2-(4-fenoxifenil)acetato de metilo del Ejemplo ilustrativo 1, se obtuvieron 0,998 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro a partir de 1,21 g de 4-clorodifenil éter. El rendimiento fue del 58,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 4H), 3,97 (s, 3H).

15

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)fenil)acrilato de metilo

20 Mediante la misma operación que en la síntesis de 2-(4-fenoxifenil)acrilato de metilo del Ejemplo ilustrativo 1, se obtuvieron 0,431 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro a partir de 0,980 g de 2-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo. El rendimiento fue del 44,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99-6,94 (m, 4H), 3,83 (s, 3H).

25

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-5)

Mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto de control B del Ejemplo ilustrativo 1, se obtuvieron 0,276 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco a partir de 0,413 g de 2-(4-(4-clorofenoxi)fenil)acrilato de metilo. El rendimiento fue del 51,6 %.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,16 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 3. Síntesis del Compuesto I-21 (según la presente invención)>

35 Síntesis de 1-(2-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,54 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 16 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,47 g de 2,4-diclorofenol y 1,48 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,75 horas. La temperatura del baño se aumentó hasta 120 °C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A la mezcla se le añadieron 0,144 g de 2,4-diclorofenol y se agitó adicionalmente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (75 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,922 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 68,3 %.

45

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

50

Se pesaron 1,86 g de 1-(2-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se añadieron 24 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 4,76 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 5,69 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,17 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con 60 ml de solución acuosa saturada de sulfato de sodio, se añadieron 60 ml de tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (60 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,2786 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 60,5 %.

65 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-21)

Se disolvieron 0,525 g de 2-(2-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 3 ml de dimetilacetamida (DMAc) y a la solución se le añadieron 0,387 g de yoduro de trimetilsulfoxonio (TMSOI) y 0,174 g de triazol sódico y se agitó a 40 °C durante 0,75 horas y a 50 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/4), obteniendo de este modo 0,235 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 36,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 4. Síntesis del Compuesto I-18 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 2,015 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 21 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,462 g de 4-metoxifenol y 1,935 g de carbonato de potasio y se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. A la mezcla se le añadieron 0,435 g de 4-metoxifenol y 0,484 g de carbonato de potasio y se agitó adicionalmente durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (75 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 2,367 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 73,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,94-6,91 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 2,0879 g de 1-(2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se añadieron 30 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 6,151 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 7,35 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,50 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron 60 ml de solución acuosa saturada de sulfato de sodio y 60 ml de tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (60 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,6922 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. El rendimiento fue del 69,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,97-6,89 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenil)acrilato de metilo

Se pesaron 210 mg de hidruro de sodio en un matraz de tres bocas de 25 ml y se le añadieron 8 ml de DMSO. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla se enfrió con hielo y se le añadieron poco a poco 1,91 g de MTPB. Después de que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y se agitara de nuevo durante 30 minutos, se disolvieron 1,34 g de 2-(2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo sintetizado en el párrafo anterior en 2 ml de DMSO y se añadieron gota a gota durante 2 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,05 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 79,1 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94-6,81 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Se disolvieron 0,8681 g de 2-(2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenil)acrilato de metilo sintetizado en el párrafo anterior en 7 ml de acetonitrilo y 9,4 ml de metanol y la solución se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadieron 0,898 g de aducto de urea-peróxido de hidrógeno y 0,383 g de carbonato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. A la mezcla se le añadieron 0,388 g de carbonato de potasio y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo con tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 0,827 g de producto bruto de oxirano en forma de un líquido incoloro.

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-18)

Se disolvieron 0,796 g de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo sintetizado en el párrafo anterior en 9,5 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,167 g de triazol y 0,222 g de triazol sódico y se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/4 → acetato de etilo → cloroformo metanol 20/1), obteniendo de este modo 0,693 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 63,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,93-6,89 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 5. Síntesis del Compuesto I-1 (según la presente invención)>

Síntesis de ácido 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacético

Después de que se añadieran y se disolvieran 761 mg de 1-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-etan-1-ona disponible comercialmente y 10,8 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 2,21 g de yodo, se calentó a 100 °C y se agitó. Después de 3 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y se obtuvieron 181 mg de producto bruto líquido de color naranja pero no había producto objetivo contenido en la mezcla. A la capa de agua se le añadió una solución acuosa 1 N de HCl para que fuera ácida, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el compuesto del título se obtuvo en forma de un producto bruto sólido de color blanco (551,1 mg, rendimiento del 65,4 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 177 mg de ácido 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacético y 1,1 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 223 mg de carbonato de cesio y 57 µl de yoduro de metilo y se agitó. Después de 1 hora desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 171,5 mg de producto bruto líquido incoloro de α-cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (5 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), el compuesto del título se obtuvo en forma de 161,4 mg de compuesto líquido viscoso incoloro (rendimiento del 87,1 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,03-6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 165,3, 160,5, 153,6, 135,8, 133,4, 130,2, 129,7, 124,0, 121,5, 120,2, 119,8, 115,5, 52,3.

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 130,4 mg de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo, 68 µl de diyodometano y 1,0 ml de THF en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, la mezcla se enfrió en un baño de hielo seco y acetona, se le añadieron 0,68 ml de cloruro de isopropilmagnesio y se agitó continuamente. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de

amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 187,1 mg de producto bruto líquido incoloro de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo. Mediante purificación por cromatografía en columna (6 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), el compuesto del título se obtuvo en forma de 91,6 mg de una mezcla líquida viscosa incolora.

Síntesis de 2-hidroxi-2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-1)

Después de que se añadieran y se disolvieran 91,6 mg de una mezcla de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 1,2 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 43,7 mg de sal de sodio de triazol, se calentó a 40 °C y se agitó. La reacción se monitoreó apropiadamente y se controló por HPLC. Después de 4 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 187 mg de producto bruto líquido incoloro. Mediante purificación por cromatografía en columna (2 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 27,0 mg de una mezcla líquida viscosa incolora. La mezcla se cristalizó con tolueno para obtener el compuesto del título (1-1) en forma de 12,8 mg de sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99-6,95 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,8 Hz, 1H), 5,0 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,88 (a, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 6. Síntesis del Compuesto 1-46 (según la presente invención)>

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-46)

Se disolvieron 46,4 mg de compuesto (1-1) sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 5 en 2 ml de acetato de etilo. A la mezcla se le añadieron 19,0 mg de una solución al 20 % de etóxido de sodio/etanol y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añadieron 11,6 mg de terc-butoxido de sodio (STB), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se le añadieron 2 ml de etanol y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y se obtuvieron 45,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco por deshidratación al vacío. El rendimiento fue del 94,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 7. Síntesis del Compuesto 1-22 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,50 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 16 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,704 g de 4-trifluorometoxifenol y 1,44 g de carbonato de potasio y se agitó a 120 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (75 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 2,627 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 91,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 2,61 g de 1-(2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 25 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 6,418 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 7,65 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,58 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfato de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (60 g de gel de sílice,

hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,879 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 63,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-22)

Se disolvieron 0,563 g de 2-(2-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 3 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,320 g de bromuro de trimetilsulfoxonio (TMSOB) y 0,177 g de triazol sódico y se agitó a 50 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/4), obteniendo de este modo 0,172 g del compuesto del título (1-22) en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 25,1 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 8. Síntesis del Compuesto 1-23 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,53 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 16 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP) y a la solución se le añadieron 2,15 g de 4-trifluorometilfenol y 4,99 g de carbonato de potasio y se agitó a 140 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (75 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,58 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 56,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68-7,62 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,56 g de 1-(2-cloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 20 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 4,01 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 4,76 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,0 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfato de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (37 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,064 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 60,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-23)

Se disolvieron 0,508 g de 2-(2-cloro-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 2,6 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,270 g de TMSOB y 0,170 g de triazol sódico y se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,160 g del compuesto del título en forma de sólidos de color amarillo claro a blanco. El rendimiento fue del 25,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 3,81 (s, 3H).

5 <Ejemplo ilustrativo 9. Síntesis del Compuesto 1-24 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)-2-clorofenil)etan-1-ona

10 Se disolvieron 1,51 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 16 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,45 g de 4-terc-butilfenol y 1,45 g de carbonato de potasio y se agitó a 110 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (75 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,60 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 60,4 %.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

20 Síntesis de 2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)-2-clorofenil)-2-oxoacetato de metilo

25 Se pesaron 1,586 g de 1-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)-2-clorofenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 18 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 4,21 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 5,07 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,05 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (37 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,22 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 62,3 %.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de 2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

40 Se disolvieron 0,465 g de 2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)-2-clorofenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 2,5 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,280 g de TMSOB y 0,135 g de terc-butoxido de sodio, se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se agitó a 50 °C durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 0,0905 g del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro a blanco. El rendimiento fue del 18,7 %.

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

Síntesis de 2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)-2-clorofenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-24)

55 Se disolvieron 89,5 mg de 2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 1 ml de DMF y a la solución se le añadieron 17,4 mg de triazol y 23,0 mg de triazol sódico y se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (3 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 78,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 75,4 %.

65 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

<Ejemplo ilustrativo 10. Síntesis del Compuesto 1-80 (según la presente invención)>

Síntesis de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de terc-butilo (1-80)

Se disolvieron 37,6 mg de 2-(2-cloro-4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-2-oxoacetato de terc-butilo en 0,5 ml de DMF y a la solución se le añadieron 11,3 mg de triazol sódico y 8,9 mg de triazol y se agitó a 50 °C durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (3 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 36,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 82,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

<Ejemplo ilustrativo 11. Síntesis del Compuesto 1-47 (según la presente invención)>

Síntesis de ácido 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propanoico

Se disolvieron 135 mg del compuesto (1-1) sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 5 en 1 ml de metanol y a la solución se le añadieron 2 ml de una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se ajustó con 1 mol/l de ácido clorhídrico para que tuviera un pH de 3 a 4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y se obtuvieron 115 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco por deshidratación al vacío.

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de isopropilo (1-47)

Se disolvieron 49,9 mg de ácido 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico obtenido en el párrafo anterior en 1 ml de DMF y a la solución se le añadieron 58,7 mg de carbonato de cesio. A la mezcla se le añadieron 26,1 mg de 2-yodopropano y se agitó a 50 °C durante 2 horas. A la mezcla se le añadieron 17,0 mg de 2-yodopropano y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 3,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (2,5 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 51,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 93,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,10 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 12. Síntesis del Compuesto 1-48 (según la presente invención)>

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de ciclopropilmetilo (1-48)

Se disolvieron 54,5 mg de ácido 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico obtenido en el párrafo anterior en 1 ml de DMF y a la solución se le añadieron 68,7 mg de carbonato de cesio. La mezcla se añadió 16 µl de bromuro de ciclopropilmetilo y se agitó a 50 °C durante 3 horas. A la mezcla se le añadieron 16 µl de bromuro de ciclopropilmetilo y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (3 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/2), obteniendo de este modo 38,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 61,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,03 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,17-1,08 (m, 1H), 0,58-0,53 (m, 1H), 0,31-0,24 (m, 1H).

<Ejemplo ilustrativo 13. Síntesis del Compuesto 1-27 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,560 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 16 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,615 g de 3,4-diclorofenol y 1,510 g de carbonato de potasio y se agitó a 90 °C durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (60 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,701 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 62,1 %.

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,70 g de 1-(2-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 20 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 4,37 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 5,212 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,1 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (60 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,175 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 60,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-27)

Se disolvieron 0,813 g de 2-(2-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 4,5 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,548 g de yoduro de trimetilsulfoxonio (TMSOI) y 0,247 g de sal de sodio de triazol a 0 °C y se agitó durante 30 minutos mientras volvía a la temperatura ambiente. La mezcla se puso en un baño a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,242 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 24,2 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,93 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 14. Síntesis del Compuesto 1-7 (no según la presente invención)>

Síntesis de 1-(4-clorofenoxi)-3-(trifluorometoxi)benceno

Se disolvieron 2,67 g de 3-trifluorometoxifluorobenceno en 18 ml de NMP y a la solución se le añadieron 2,39 g de 4-cloriodobenceno, 6,55 g de carbonato de cesio, 0,205 g de yoduro de cobre y 0,401 g de clorhidrato de dimetilglicina (DMG) y se agitó a 90 °C durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (75 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,171 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 40,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,28 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,17 g de 1-(4-clorofenoxi)-3-(trifluorometoxi)benceno sintetizado en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se disolvieron en 5,0 ml de cloruro de metileno. La solución se enfrió a -20 °C y se le añadieron 0,523 g de cloruro de aluminio. Además, la mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió gota a gota a una solución obtenida por adición gota a gota de 0,487 g de cloruro del ácido metilgloxalílico en 5 ml de cloruro de metileno durante 9 minutos. La mezcla se calentó durante 1 hora para que estuviera a -5 °C. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió hielo + ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se disolvió de nuevo en 5,0 ml de cloruro de metileno. La mezcla se enfrió a -5 °C y se le añadieron 0,548 g de cloruro de aluminio. La mezcla se añadió gota a gota a una solución en la que se

disolvieron 0,499 g de cloruro del ácido metilgloxálico en 5 ml de cloruro de metileno, durante 1 minuto. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió hielo + ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,287 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 22,1 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-7)

Se disolvieron 0,259 g de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 1,5 ml de DMAc y a la solución se le añadieron 0,171 g de TMSOI y 0,076 g de triazol sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y a 50 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (9 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,108 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 34,2 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 15. Síntesis del Compuesto 1-4 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-bromo-4-(4-clorofenoxi)-2-cianobenceno

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 10,494 g de 1-bromo-2-ciano-4-fluorobenceno y 0,337 g de 4-clorofenol en 4,5 ml de NMP y a la solución se le añadieron 0,420 g de carbonato de potasio a temperatura ambiente, se calentó a 100 °C, se agitó durante 23 horas y después se agitó a 160 °C durante 1 hora. Después de eso, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y 0,845 g de producto bruto obtenido se purificaron por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 19/1) para obtener una mezcla que contenía el compuesto del título como producto principal en forma de 0,656 g de aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H).

Síntesis de 3-bromo-2-(4-(4-clorofenoxi)-2-cianofenil)-2-hidroxipropanoato de metilo

En una atmósfera de nitrógeno, una solución en 3 ml de tetrahidrofurano (THF) de 0,195 g de 1-bromo-4-(4-clorofenoxi)-2-cianobenceno obtenido en el párrafo anterior se enfrió a 0 °C, se le añadieron 0,5 ml de una solución en THF de $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$, se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 20 minutos. Después, la solución se enfrió una vez a 0 °C, se le añadió una solución en THF de 0,08 ml de 3-bromopiruvato de metilo, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de eso, a la solución se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico para detener la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y 0,243 g de producto bruto obtenido se purificaron por cromatografía en columna (10,0 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1), obteniendo de este modo 0,055 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. El rendimiento fue del 21,0 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (d, J = 11,6 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-cianofenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-4)

En una atmósfera de nitrógeno, 0,011 g de triazol sódico se añadieron a 2 ml de solución en DMF de 0,039 g de bromohidrina y la mezcla se calentó a 40 °C, se agitó durante 1 hora y después se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadieron 0,004 g de triazol sódico, se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 hora. Después de eso, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción, se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y 0,052 g de producto

bruto obtenido se purificaron por cromatografía en columna (6,3 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/1→1/4→0/1), obteniendo de este modo 0,005 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 10,4 %.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 16. Síntesis del Compuesto 1-122 (según la presente invención)>

10 Síntesis de 1-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona

Después de que se añadieran y se disolvieran 825 mg de 4-fluoro-2-(trifluorometil)acetofenona y 7,2 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 567 mg de 4-clorofenol y 663 mg de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,33 g del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo.

20 Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se añadieron y se disolvieron 1,3257 g de 1-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona y 16 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 3,2500 g de yodo y se calentó y se agitó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 3,8714 g de carbonato de potasio, se calentó y se agitó de nuevo en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron 0,80 ml de yoduro de metilo y se agitó continuamente. Después de 3,5 horas, la mezcla se calentó y se agitó en un baño de agua a 35 °C. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para detener la reacción, se filtró, se le añadió agua y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,3677 g de producto bruto líquido de color pardo de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 840,2 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color naranja.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

40 Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropanoato de metilo

Se añadieron 840 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-oxoacetato de metilo y 12,2 ml de THF a un matraz de tres bocas de 50 ml y se enfriaron a -78 °C en un baño de acetona y a la mezcla se le añadieron gota a gota 3,11 ml de bromuro de metil magnesio y se agitó continuamente. Después de dos horas desde que se completara la adición gota a gota, a la mezcla se le añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1 N, la capa de agua se separó y el THF de la capa orgánica se eliminó por destilación. La capa de agua se extrajo dos veces con tolueno, se combinó con la capa orgánica a la que se le había eliminado por destilación el THF, se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar la mezcla con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 900 mg de un producto bruto líquido de color amarillo de hidroxí éster. Mediante purificación por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 4:1), se obtuvieron 689 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color amarillo. El rendimiento fue del 78,5 %.

- 50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 1,87 (s, 3H).

55 Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)acrilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 651 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxipropanoato de metilo y 13,0 ml de tolueno en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 165 mg de tosilato monohidrato y se conectó a un tubo Dean-Stark para deshidratarla y calentarla a reflujo. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio después de 1,5 horas y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 669 mg de una mezcla líquida de color negro. Después de que se añadieran y se disolvieran 8,7 ml de tolueno en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 90 μl de ácido sulfúrico concentrado y se conectó a un tubo Dean-Stark para deshidratarla y calentarla a reflujo. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y

se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 592 mg de una mezcla líquida de color negro. Mediante purificación por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 689 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color amarillo. El rendimiento fue del 94,4 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 570,0 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)acrilato de metilo (9) y 4,0 ml de acetonitrilo en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 452 mg de carbonato de potasio, 452 mg de peróxido de hidrógeno urea y 4,0 ml de metanol y se agitó. Después de 2 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato de sodio y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 590 mg de producto bruto líquido incoloro de oxirano. Mediante purificación por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 459,5 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 77,2 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-122)

Después de que se añadieran y se disolvieran 454,6 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 1,22 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 26,0 mg de carbonato de sodio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 60 °C.

Después de 2 horas, a la mezcla se le añadieron 22,3 mg de triazol sódico y se agitó continuamente. Después de 1,5 horas, a la mezcla se le añadieron 103,5 mg de carbonato de sodio y se agitó continuamente. Después de 2 horas, a la mezcla se le añadieron 55,8 mg de triazol sódico y se agitó continuamente. Después de 4 horas, la mezcla se extrajo tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y tolueno. El extracto se lavó dos veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 474 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 1:1→cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 314 mg del compuesto del título (1-122) en forma de un compuesto sólido de color blanco. El rendimiento fue del 58,2 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 17. Síntesis del Compuesto 1-228 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Después de que se añadieran y se disolvieran 869 mg de 2-bromo-4-fluoroacetofenona y 7,2 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 567 mg de p-clorofenol y 665 mg de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 2,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,33 g del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo (6)

Después de que se añadieran y se disolvieran 1,33 g de 1-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona y 16 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 3,25 g de yodo, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 3,87 g de carbonato de potasio y se agitó continuamente. Después de 0,5 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 0,80 ml de yoduro de

metilo, se calentó con un baño de agua a 35 °C y se agitó. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato de sodio para detener la reacción, se filtró, se le añadió agua y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar la mezcla con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,49 g de producto bruto líquido de color pardo de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color naranja. El rendimiento fue del 71,2 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxipropionato de metilo

Después de que se añadieran 1,0149 g de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo y 14,3 ml de THF a un matraz de tres bocas de 50 ml y se enfriaran a -78 °C en un baño de acetona, a la mezcla se le añadieron gota a gota 3,64 ml de bromuro de metil magnesio y se agitó continuamente. Después de dos horas desde que se completara la adición gota a gota, a la mezcla se le añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 2 N, la capa de agua se separó y el THF de la capa orgánica se eliminó por destilación. La capa de agua se extrajo dos veces con tolueno, se combinó con la capa orgánica a la que se le había eliminado por destilación el THF, se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar la mezcla con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,04 g de un producto bruto líquido de color amarillo de hidroxí éster. Mediante purificación por cromatografía en columna (35 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 4:1), se obtuvieron 718,7 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 67,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 1,85 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)acrilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 701 mg de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxipropionato de metilo (8), 13,6 ml de tolueno en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 174 mg de tosilato monohidrato y se conectó a un tubo Dean-Stark para deshidratarla y calentarla a reflujo. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio después de 1,5 horas y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 656 mg de producto bruto líquido de color negro de éster insaturado. Mediante purificación por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 634 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color amarillo. El rendimiento fue del 94,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 596,0 mg de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)acrilato de metilo y 3,88 ml de acetonitrilo en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 666 mg de carbonato de potasio, 441 mg de peróxido de hidrógeno urea y 3,88 ml de metanol y se agitó. Después de 2 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato de sodio y ácido clorhídrico 2 N y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 465 mg de producto bruto líquido incoloro de oxirano. Mediante purificación por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 439 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 70,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-228)

Después de que se añadieran y se disolvieran 455 mg de 2-(2-bromo-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 1,22 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 22,3 mg de triazol sódico, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla se extrajo tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 474 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante

purificación por cromatografía en columna (12 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 292 mg del compuesto del título (1-228) en forma de un compuesto sólido de color blanco. El rendimiento fue del 57,2 %.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 18. Síntesis del Compuesto 1-334 (según la presente invención)>

10 Síntesis de 1-(4-clorofenoxi)-3-fluorobenceno

Después de que se añadieran y se disolvieran 674 mg de m-fluorofenol, 954,0 mg de p-cloriodobenceno (3) y 6,0 ml de NMP en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 76,5 mg de yoduro de cobre y 2,61 g de carbonato de cesio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 160 °C. Después de 4,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,39 g de producto bruto líquido de color negro de diaril éter. Mediante purificación por cromatografía en columna (70 g de gel de sílice, hexano), se obtuvieron 355 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 39,8 %.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (tdd, J = 8,3, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (td, J = 10,1, 2,4 Hz, 1H).

25 Síntesis de 1-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)etan-1-ona

Después de que se añadieran y se disolvieran 111 mg de 1-(4-clorofenoxi)-3-fluorobenceno y 0,5 ml de diclorometano en un matraz con forma de berenjena de 10 ml, a la mezcla se le añadieron 42 μl de cloruro de acetilo y 80,6 mg de cloruro de aluminio y se agitó. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 N para detener la reacción y se extrajo tres veces con diclorometano. Se obtuvieron 129 mg de producto bruto líquido incoloro de fenoxi cetona. Mediante purificación por cromatografía en columna (6,5 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 19:1), se obtuvieron 97,7 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 86,7 %.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de metilo

40 Se añadieron y se disolvieron 289 mg de 1-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)etan-1-ona y 4,4 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 888 mg de yodo, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 1,0597 g de carbonato de potasio, se calentó y se agitó de nuevo en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 218 μl de yoduro de metilo, se calentó con un baño de agua a 35 °C y se agitó. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio para detener la reacción, se filtró, se le añadió agua y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 266,7 mg de producto bruto líquido de color amarillo de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (13 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 176,3 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color amarillo. El rendimiento fue del 52,3 %.

- 50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,85 (ddd, J = 8,7, 2,3, 0,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

55 Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato de metilo

Después de que se añadieran 176 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de metilo y 3,0 ml de THF a un matraz de tres bocas de 25 ml y se enfriaran a -78 °C en un baño de acetona, a la mezcla se le añadieron gota a gota 0,76 ml de MeMgBr y se agitó continuamente. Después de 1,5 horas desde que se completara la adición gota a gota, a la mezcla se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 184 mg de un producto bruto líquido de color amarillo de hidroxio éster. Mediante purificación por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 4:1), se obtuvieron 119,4 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 64,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76 (ddd, J = 8,7, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 12,4, 2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H).

5 Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)acrilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 119 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato de metilo y 2,8 ml de tolueno en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 35,4 mg de tosilato monohidrato y se conectó a un tubo Dean-Stark para deshidratarla y calentarla a reflujo. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio después de 1,25 horas y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 109,7 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,76 (ddd, J = 8,4, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(fluorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

20 Después de que se añadieran y se disolvieran 110 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-(fluorofenil)acrilato de metilo y 0,92 ml de acetonitrilo en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 158 mg de carbonato de potasio, 104 mg de peróxido de hidrógeno urea y 0,92 ml de metanol y se agitó. Después de 2 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato de sodio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 124 mg de producto bruto líquido de color amarillo de oxirano. Mediante purificación por cromatografía en columna (6 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9: 1), se obtuvieron 68,3 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 54,4 %.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,76 (ddd, J = 8,4, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-334)

35 Después de que se añadieran y se disolvieran 68,3 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-fluorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 0,63 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 24,1 mg de triazol sodio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 46,9 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (2,5 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 25,4 mg del compuesto del título (1-334) en forma de un compuesto sólido de color blanco. El rendimiento fue del 30,6 %.

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 12,7, 2,5 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 19. Síntesis del Compuesto 1-2 (según la presente invención)>

50 Síntesis de 1-(4-clorofenoxi)-3-metilbenceno

Después de que se añadieran y se disolvieran 541 mg de m-cresol y 7,5 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 1,79 g de p-cloriodobenceno, 3,26 g de carbonato de cesio y 95,6 mg de yoduro de cobre (I), se calentó y se agitó en un baño de aceite a 90 °C. Después de 6 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con hexano. El extracto se lavó dos veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,61 g de producto bruto líquido de color pardo de diaril éter. Mediante purificación por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, hexano), se obtuvieron 314,4 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 28,7 %.

60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94-6,90 (m, 3H), 6,82-6,78 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)-2-oxoacetato de metilo

65

Después de que se añadieran y se disolvieran 314 mg de 1-(4-clorofenoxi)-3-metilbenceno y 1,44 ml de diclorometano en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 158 µl de cloroglixilato de metilo y 231 mg de cloruro de aluminio y se agitó. Después de 1 hora desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con cloroformo. Se obtuvieron 436 mg de producto bruto líquido incoloro de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (6,5 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 323 mg del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 73,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)acrilato de metilo

Después de que se añadieran 53,7 mg de 55 % hidruro de sodio y 1,8 ml de DMSO a un matraz con forma de berenjena de 25 ml y se enfriaran en un baño de hielo, a la mezcla se le añadieron 492 mg de bromuro de metiltrifenilfosfonio (MTPB), se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 30 minutos, a la mezcla se le añadieron gota a gota una solución en DMSO (0,5 ml) de 323 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)-2-oxoacetato de metilo y se agitó continuamente. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 636 mg de producto bruto sólido de color naranja de éster insaturado. Mediante purificación por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 240 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 74,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,31-7,20 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran 239,7 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)acrilato de metilo, 1,98 ml de acetonitrilo y 1,98 ml de metanol a un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se enfriaran en un baño de hielo, a la mezcla se le añadieron 110 mg de carbonato de potasio y 232 mg de peróxido de hidrógeno urea, se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 22 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 179 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo.

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-2)

Después de que se añadieran y se disolvieran 179 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)oxirano-2-carboxilato de metilo bruto y 2,25 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 38,8 mg de triazol y 51,5 mg de triazol sódico, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 2,5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 212 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (10 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 25,4 mg del compuesto del título (1-2) en forma de un compuesto sólido de color blanco. El rendimiento de los 2 procesos fue del 23,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,01 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 20. Síntesis del Compuesto 1-3 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(4-clorofenoxi)-3-metoxibenceno

Después de que se añadieran y se disolvieran 621 mg de m-metoxifenol y 7,5 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 1,7888 g de p-cloriodobenceno, 3,27 g de carbonato de cesio y 95,6 mg de yoduro de cobre (I), se calentó y se agitó en un baño de aceite a 90 °C. Después de 6 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con hexano. El extracto se lavó dos veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,58 g de producto bruto líquido de color pardo de diaril éter. Mediante purificación por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, hexano), se obtuvieron 303 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 25,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,67 (ddd, J = 8,3, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,59-6,54 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

5 Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 303 mg de 1-(4-clorofenoxi)-3-metoxibenceno y 1,29 ml de diclorometano en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 142 µl de clorglioxilato de metilo y 231 mg de cloruro de aluminio y se agitó. Después de 1 hora desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con cloroformo. Se obtuvieron 424 mg de producto bruto líquido incoloro de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (21 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 7:1), se obtuvieron 206 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 49,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metoxifenil)acrilato de metilo

Después de que se añadieran 32,8 mg de hidruro de sodio al 55 % y 1,1 ml de DMSO a un matraz con forma de berenjena de 10 ml y se enfriaran en un baño de hielo, a la mezcla se le añadieron 299 mg de MTPB, se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 30 minutos, a la mezcla se le añadieron gota a gota una solución en DMSO (0,3 ml) de 206 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metoxifenil)-2-oxoacetato de metilo y se agitó continuamente. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 411 mg de producto bruto sólido de color pardo de éster insaturado. Mediante purificación por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 7:1), se obtuvieron 139 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 68,1 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,24 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metoxifenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran 139,4 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metoxifenil)acrilato, 1,09 ml de acetonitrilo y 1,09 ml de metanol a un matraz con forma de berenjena de 50 ml y se enfriaran en un baño de hielo, a la mezcla se le añadieron 60,9 mg de carbonato de potasio y 128 mg de peróxido de hidrógeno urea, se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 22 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 104 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo.

Síntesis de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metoxifenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-3)

Después de que se añadieran y se disolvieran 104 mg de 2-(4-(4-clorofenoxi)-2-metilfenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 1,24 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 21,5 mg de triazol y 28,3 mg de triazol sódico, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 2,5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 119 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (10 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 101 mg del compuesto del título (1-3) en forma de un compuesto líquido viscoso incoloro. El rendimiento de los 2 procesos fue del 59,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 21. Síntesis del Compuesto 1-19 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Después de que se añadieran y se disolvieran 692 mg de 2-cloro-4-fluoroacetofenona y 7,2 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 568 mg de 2-clorofenol y 664 mg de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a

la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,1159 g del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 1,12 g de 1-(2-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona y 16 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 3,25 g de yodo, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 3,87 g de carbonato de potasio, se calentó y se agitó de nuevo en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 0,80 ml de yoduro de metilo, se calentó con un baño de agua a 35 °C y se agitó. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio para detener la reacción, se filtró, se le añadió agua y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 946 mg de producto bruto líquido de color pardo de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (45 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 474,9 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color naranja. El rendimiento de los 2 procesos fue del 36,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran 26,9 mg de hidruro de sodio al 55 %, 1,0 ml de DMSO y 133 mg de trimetilsulfoxonio yoduro a un matraz con forma de berenjena de 25 ml y se agitaran en un baño de hielo, a la mezcla se le añadieron 1,5 ml de solución en DMSO de 2-(2-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo y se agitó continuamente a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 208 mg de producto bruto líquido de color pardo de oxirano. Mediante purificación por cromatografía en columna (10 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 59,2 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 34,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-19)

Después de que se añadieran y se disolvieran 59,2 mg de 2-(2-cloro-4-(2-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 0,70 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 12,8 mg de triazol y 16,0 mg de triazol sódico, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 2 horas, el baño de aceite se calentó a 60 °C y se agitó continuamente. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 64,3 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (3 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 59,0 mg del compuesto del título (1-19) en forma de un compuesto sólido de color blanco. El rendimiento fue del 82,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 22. Síntesis del Compuesto 1-20 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(3-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Después de que se añadieran y se disolvieran 691 mg de 2-cloro-4-fluoroacetofenona y 7,2 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 568 mg de 3-clorofenol y 665 mg de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,18 g del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(3-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 1,18 g de 1-(2-cloro-4-(3-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona y 16 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 3,25 g de yodo, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 3,87 g de carbonato de potasio, se calentó y se agitó de nuevo en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 0,80 ml de yoduro de metilo, se calentó con un baño de agua a 35 °C y se agitó. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio para detener la reacción, se filtró, se le añadió agua y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,13 g de producto bruto líquido de color pardo de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (45 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 427,6 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color naranja. El rendimiento fue del 32,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,1, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 3H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(3-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-20)

Después de que se añadieran y se disolvieran 261 mg de 2-(2-cloro-4-(3-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo y 1,20 ml de DMAc en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 95,5 mg de triazol sódico y 212,5 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 2,5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. La sustancia extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 331 mg de producto bruto líquido de color naranja de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (14 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 146,9 mg del compuesto del título (1-20) en forma de un compuesto líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 44,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 23. Síntesis del Compuesto 1-6 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-cloro-2-(4-clorofenoxi)benceno

Después de que se añadieran y se disolvieran 1,20 g de p-yodoclorobenceno, 965 ml de o-clorofenol y 10,0 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 3,26 g de carbonato de cesio, 95,7 mg de yoduro de cobre (I) y 210 mg de clorhidrato de N,N-dimetilglicina, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 90 °C. Después de 1 hora desde el comienzo de la reacción, el baño de aceite se calentó a 135 °C. Después de 5 horas, el baño de aceite volvió a la temperatura ambiente y se lavó dos veces con agua a través de una columna corta. Después de secar la mezcla con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 674 mg de producto bruto líquido de color pardo de diaril éter. Mediante purificación por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano), se obtuvieron 392,4 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 32,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,47 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Síntesis de 2-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 392 mg de 1-cloro-2-(4-clorofenoxi)benceno y 1,64 ml de diclorometano en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 181 µl de clorogloioxilato de metilo y 266 mg de cloruro de aluminio y se agitó. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 N para detener la reacción y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Después de secar la mezcla con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 534 mg de producto bruto líquido incoloro de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (21 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 460,8 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 86,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Síntesis de 2-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 461 mg de 2-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo y 2,1 ml de DMAC en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 558 mg de carbonato de cesio y 295 mg de bromuro de trimetilsulfoxonio y se agitó. Después de 2 horas, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 474,7 mg de producto bruto líquido de color amarillo de oxirano. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1@7: 3), se obtuvieron 75,2 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 15,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (1-6)

Después de que se añadieran y se disolvieran 75,2 mg de 2-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 0,70 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 15,7 mg de triazol y 20,6 mg de triazol sódico, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 65,8 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (3 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 55,2 mg del compuesto del título (1-6) en forma de un compuesto líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 61,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 24. Síntesis del Compuesto IIa-1 (según la presente invención)>

Síntesis de 2-bromo-1-cloro-4-(4-clorofenoxi)benceno

Después de que se añadieran y se disolvieran 1,05 g de 2-bromo-1-fluorobenceno y 9,0 ml de NMP en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 706 mg de 4-clorofenol y 829 mg de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 160 °C. Después de 6,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, se obtuvieron 1,93 g de producto bruto líquido de color pardo de bromuro de arilo. Mediante purificación por cromatografía en columna (55 g de gel de sílice, hexano), se obtuvieron 903 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 56,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(2-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 897 mg de 2-bromo-1-cloro-4-(4-clorofenoxi)benceno, 402 mg de oxalato de dimetilo y 14,1 ml de tetrahidrofurano en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, la mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco y acetona, se le añadieron 1,16 ml de n-butil litio y se agitó. Después de 1 hora desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 N para detener la reacción y

se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,11 g de producto bruto líquido incoloro de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 92:8→71:29), se obtuvieron 625 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 68,1 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 621 mg de 2-(2-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo y 2,86 ml de diclorometano en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 398 mg de bromuro de trimetilsulfoxonio y 100 mg de hidruro de sodio y se agitó. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 716 mg de producto bruto líquido de color amarillo de oxirano. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 97:3→76:24), se obtuvieron 243 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 37,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(2-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 223 mg de 2-(2-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 2,63 ml de DMF en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 45,7 mg de triazol y 60,3 mg de triazol sódico, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 2 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 267 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (8 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 205 mg del compuesto del título (II-1) en forma de un compuesto sólido de color blanco. El rendimiento fue del 76,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 25. Síntesis del Compuesto I-26 (según la presente invención)>

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 0,54 ml de 2-cloro-4-fluoroacetofenona y 7,2 ml de DMF deshidratada en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 0,448 g de p-fluorofenol (1) y 0,663 g de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió agua para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó dos veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener un producto en bruto de cuerpo de diaril éter. Después de que se añadieran y se disolvieran el cuerpo de diaril éter bruto y 16 ml de DMSO deshidratado en un matraz con forma de berenjena de 100 ml, a la mezcla se le añadieron 3,25 g de yodo, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 3,87 g de carbonato de potasio, se calentó y se agitó de nuevo en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadieron 0,80 ml de yoduro de metilo, se calentó con un baño de agua a 35 °C y se agitó. Después de 0,5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio para detener la reacción, se filtró, se le añadió agua y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,14 g de producto bruto líquido de color pardo de cuerpo de cetoéster (4). Mediante purificación por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 0,506 g del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color amarillo. El rendimiento de los 2 procesos fue del 41 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 4H), 6,95-6,91 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-26)

En una atmósfera de argón, se añadieron y se disolvieron 0,506 g de 2-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo y 3,0 ml de DMAc deshidratado en un matraz con forma de berenjena de 50 ml y a la mezcla se le añadieron

0,189 g de t-BuONa y 0,302 mg de bromuro de trimetilsulfoxonio y se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 0,239 g de producto bruto líquido de color amarillo. Mediante purificación por cromatografía en columna (10 g de cica gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 0,054 g del compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. La mezcla se añadió a 0,47 ml de DMF deshidratada y se disolvió en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, se le añadieron 0,011 g de triazol y 0,015 g de triazol sódico, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 2,0 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con tolueno. La mezcla se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 0,077 g de producto bruto líquido incoloro de cuerpo de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (10 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 0,022 g del compuesto del título (I-26) en forma de un compuesto líquido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 26. Síntesis del Compuesto I-25 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)etan-1-ona

Después de que se añadieran y se disolvieran 691 mg de 2-cloro-4-fluoroacetofenona y 7,2 ml de DMF deshidratada en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 767 mg de p-bromofenol y 666 mg de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadieron 10 ml de agua para detener la reacción y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó por separado con agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,330 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto líquido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)-2-oxoacetato de metilo

Se añadieron y se disolvieron 1,330 mg de 1-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)etan-1-ona y 16 ml de DMSO deshidratado en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y a la mezcla se le añadieron 1,657 mg de yodo, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas desde el comienzo de la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron 3,870 mg de carbonato de potasio, se calentó y se agitó de nuevo en un baño de aceite a 100 °C. Después de 0,5 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadieron 0,80 ml de yoduro de metilo, se calentó con un baño de agua a 35 °C y se agitó. Después de 47 minutos, a la solución de reacción se le añadieron 10 ml de solución acuosa saturada de sulfito de sodio para detener la reacción, se filtró y después se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó por separado con agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,24 g de producto bruto líquido de color pardo de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 9:1), se obtuvieron 700,9 mg del compuesto del título en forma de un compuesto líquido de color amarillo. El rendimiento de los 2 procesos fue del 48,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01-6,93 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 2,0 ml de solución en DMAc deshidratada de 700,9 mg de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)-2-oxoacetato de metilo en un matraz con forma de berenjena de 25 ml y se agitaron a 0 °C en una atmósfera de argón. A la mezcla se le añadieron en orden 507,6 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio y 218,8 mg de STB y se agitó. Después de 12 minutos, a la mezcla se le añadieron 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. La capa orgánica se extrajo con tolueno, se lavó por separado con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 691,0 mg de producto bruto líquido de color pardo de oxirano. Mediante purificación por cromatografía en columna (30 g de cica gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 5:1), el compuesto del título se obtuvo en forma de 129,4 mg de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 17,8 %. Además, se obtuvieron 42,3 mg de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de terc-butilo con otra fracción. El rendimiento fue del 5,2 %.

2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H). 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de terc-butilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-bromofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-25)

Después de que se añadieran y se disolvieran 129,4 mg de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo y 1,3 ml de DMF deshidratada en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 23,5 mg de triazol y 31,2 mg de sal de sodio de triazol, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 60 °C. Después de 2 horas, a la mezcla se le añadieron 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó por separado con agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 114,6 mg de producto bruto líquido incoloro de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (5 g de gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 1:1), se obtuvieron 82,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. El sólido obtenido se redisolvió en 1,0 ml de tolueno a 80 °C y se recristalizó a temperatura ambiente y el cristal obtenido se lavó con tolueno a 0 °C. Después de eso, se realizó la deshidratación para obtener el compuesto del título (I-25) en forma de 60,1 mg de cristal incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 27. Síntesis del Compuesto I-28 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(3,4-difluorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,35 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 10 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 1,13 g de 3,4-difluorofenol y 1,31 g de carbonato de potasio y se agitó a 90 °C durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (60 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,528 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 69,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,453 g de 1-(2-cloro-4-(3,4-difluorofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 20 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 4,19 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 4,967 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,05 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,962 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 57,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 3H), 6,87-6,82 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-28)

Se disolvieron 0,610 g de 2-(2-cloro-4-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 3,5 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 0,355 g de TMSOB y 0,207 g de triazol sódico a -20 °C y se agitó durante 1 hora mientras volvía a la temperatura ambiente. La mezcla se puso en un baño a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una

solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,180 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 24,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 9,7, 9,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 10,8, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 28. Síntesis del Compuesto I-76 (no según la presente invención)>

Síntesis de 1-bromo-2-cloro-4-((4-clorobencil)oxi)benceno

Se disolvieron 1,156 g de 4-bromo-3-clorofenol en 10 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,924 g de cloruro de p-clorobencilo y 0,937 g de carbonato de potasio y se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,808 g del compuesto del título de producto bruto en forma de un líquido viscoso de color amarillo claro. El rendimiento fue del 97,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 4,98 (s, 2H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,000 g de 1-bromo-2-cloro-4-((4-clorobencil)oxi)benceno sintetizado en el párrafo anterior en un matraz de cuatro bocas de 25 ml y se disolvieron en 6,0 ml de THF. La solución se enfrió a una temperatura interna de -70 °C y se le añadieron gota a gota 1,25 ml de solución 2,67 M de n-butil litio/hexano durante 4 minutos. Después de que la mezcla se agitara a la misma temperatura durante 30 minutos, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución con 0,427 g de dimetil oxalato durante 3 minutos y se agitó durante 0,75 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 0,635 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 62,2 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-76)

Se disolvieron 0,604 g de 2-(2-cloro-4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 3,5 ml de DMAc y a la solución se le añadieron 0,336 g de TMSOB y 0,195 g de triazol sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y a 50 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/4), obteniendo de este modo 0,192 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 25,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,93 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 29. Síntesis del Compuesto IIIc-1 (no según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(naftalen-2-iloxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,23 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 11 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,12 g de 2-naftol y 1,18 g de carbonato de potasio y se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (40 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,968 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 45,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-naftalen-2-iloxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 0,952 g de 1-(2-cloro-4-(naftalen-2-iloxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 10 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 2,60 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 3,11 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 0,65 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,579 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 53,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 0,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(naftalen-2-iloxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (IIIc-1)

Se disolvieron 0,530 g de 2-(2-cloro-4-(4-naftalen-2-iloxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 3 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,345 g de TMSOI y 0,157 g de triazol sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se puso en un baño a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (9 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,402 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 28,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 30. Síntesis del Compuesto I-35 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(4-cianofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,21 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 15 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP) y a la solución se le añadieron 1,26 g de 4-cianofenol y 3,89 g de carbonato de cesio y se agitó a 130 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (75 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 1,466 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 73,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70-7,67 (m, 3H), 7,12-7,09 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-cianofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,43 g de 1-(2-cloro-4-(4-cianofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 20 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 3,894 g de yodo y se agitó durante 0,5 horas en un baño de aceite a 100 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 4,66 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,0 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. Después de purificar el residuo por cromatografía en columna (35 g de gel de sílice, tolueno/acetato de etilo = 5/1), se realizó una recristalización con hexano/acetato de etilo para obtener 0,643 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. El rendimiento fue del 38,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-cianofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-35)

Se disolvieron 0,620 g de 2-(2-cloro-4-(4-cianofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 4,5 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,374 g de TMSOB y 0,216 g de triazol sódico, se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/4), obteniendo de este modo 0,202 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 25,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 31. Síntesis del Compuesto I-29 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,43 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 15 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 1,50 g de 4-cloro-3-fluorofenol y 1,62 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (60 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 2,222 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 89,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,7, 2,7, 1,3 Hz), 2,66 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,508 g de 1-(2-cloro-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 20 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 4,09 g de yodo y se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 4,85 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,0 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 3,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (33 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 6/1), obteniendo de este modo 1,064 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 61,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 8,7, 2,7, 1,3 Hz), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-29)

Se disolvieron 1,05 g de 2-(2-cloro-4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 6 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,579 g de TMSOB y 0,335 g de triazol sódico a 0 °C y se agitó durante 30 minutos mientras volvía a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/4), obteniendo de este modo 0,380 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 29,3 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,76 (ddd, J = 8,7, 2,7, 1,3 Hz), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 32. Síntesis del Compuesto IIb-12 (no según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-(4-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,24 g de 2-fluoroacetofenona en 15 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,269 g de 4-clorofenol y 3,82 g de carbonato de cesio y se agitó a 100 °C durante 5,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,30 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 58,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (ddd, J = 7,8, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-(4-clorofenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Se pesaron 1,28 g de 1-(2-(4-clorofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior en un matraz con forma de berenjena de 100 ml y se le añadieron 20 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 4,20 g de yodo y se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 5,00 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,05 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (32 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,011 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 67,2 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (IIb-12)

Se disolvieron 1,01 g de 2-(2-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior en 7 ml de DMF y a la solución se le añadieron 0,660 g de TMSOB y 0,381 g de triazol sódico a 0 °C y se agitó durante 30 minutos mientras volvía a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,273 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 21,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,55 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 33. Síntesis del Compuesto IIb-10 (no según la presente invención)>

Síntesis de 2-(4-bromo-3-clorofenoxi)-5-cloropiridina

Después de que se añadieran y se disolvieran 741,3 mg de 2,5-dicloropiridina y 9,0 ml de N-metil pirrolidona en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, a la mezcla se le añadieron 1,14 g de 4-bromo-3-clorofenol y 1,96 g de carbonato de potasio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 160 °C. Después de 5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,91 g de producto bruto líquido de color pardo de diaril éter. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 100:0→95:5), se obtuvieron 1,53 g de 2-(4-bromo-3-clorofenoxi)-5-cloropiridina que es compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 95,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,12 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-((5-clorobencil-2-il)oxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo

Después de que se añadieran y se disolvieran 640 mg de 2-(4-bromo-3-clorofenoxi)-5-cloropiridina, 284 mg de dimetil oxalato y 5,0 ml de tetrahidrofurano en un matraz con forma de berenjena de 25 ml, la mezcla se enfrió a -78 °C en un

baño de hielo seco y acetona, se le añadieron 0,82 ml (2,67 M) de n-butil litio y se agitó. Después de 1,5 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 N para detener la reacción y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 748 mg de producto bruto líquido de color naranja de cetoéster. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 88:12 a 67:33), se obtuvieron 338 mg de 2-(2-cloro-4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo que es el compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 51,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de 2-(2-cloro-4-((5-clorobencil-2-il)oxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato (compuesto IIIb-10)

Después de que se añadieran y se disolvieran 313 mg de 2-(2-cloro-4-(5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-2-oxoacetato de metilo obtenido en el párrafo anterior y 1,44 ml de N,N-dimetilacetamida en un matraz con forma de berenjena de 50 ml, a la mezcla se le añadieron 114 mg de triazol sódico y 200 mg de TMSOB, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 3 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 338 mg de producto bruto líquido de color amarillo de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 47:53 → 0:100) se obtuvieron 166 mg de 2-(2-cloro-4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato, que es el compuesto del título, en forma de una sustancia viscosa incolora. El rendimiento fue del 42,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 34. Síntesis del Compuesto I-33 (no según la presente invención)>

Síntesis de (4-(4-bromo-3-clorofenoxi)fenil)pentafluoro-λ⁶-sulfano

Después de que se añadieran y se disolvieran 890,8 mg de pentafluoruro de 4-fluorofenilazufre y 7,2 ml de DMF en un tubo centrífugo de 30 ml, a la mezcla se le añadieron 914,8 mg de 4-bromo-3-clorofenol y 1,5680 g de carbonato de cesio, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 120 °C. Después de 4 horas desde el comienzo de la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con benceno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó dos veces con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, se obtuvieron 1,5400 g de producto bruto líquido de color pardo de bromuro de arilo. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano), se obtuvieron 1,3452 g de (4-(4-bromo-3-clorofenoxi)fenil)pentafluoro-λ⁶-sulfano que es el compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 81,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(4-pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi)fenil)-2-metilo

Se añadieron y se disolvieron 409,9 mg de (4-(4-bromo-3-clorofenoxi)fenil)pentafluoro-λ⁶-sulfano obtenido en el párrafo anterior y 1,5 ml de tetrahidrofurano en un matraz con forma de berenjena de 25 ml y después se enfriaron con agua y a la mezcla se le añadieron 1,18 ml (1,27 M) de complejo de cloruro de isopropil magnesio · cloruro de litio y se agitó. Después de 30 minutos, a la mezcla se le añadieron 0,15 ml de clorglioxilato de metilo y se agitó continuamente. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 N para detener la reacción y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 524,6 mg de producto bruto líquido de color naranja. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 91/9 → 70/30), se obtuvieron 59,2 mg de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(4-pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi)fenil)-2-metilo que es el compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 14,2 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Síntesis de propionato de 2-(2-cloro-4-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto I-33)

Después de que se añadieran y se disolvieran 59,2 mg de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(4-pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior y 0,2 ml de DMAc en un matraz con forma de berenjena de

50 ml, a la mezcla se le añadieron 16,9 mg de triazol sódico y 29,5 mg de TMSOB, se calentó y se agitó en un baño de aceite a 50 °C. Después de 3 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 59,1 mg de producto bruto líquido de color amarillo. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo = 1/1), se obtuvieron 25,1 mg de propionato de 2-(2-cloro-4-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo que es el compuesto del título en forma de un compuesto líquido incoloro. El rendimiento fue del 35,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 35. Síntesis del Compuesto I-31 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(2,4-diclorofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,31 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 14 ml de NMP y a la solución se le añadieron 1,02 g de 2,4-difluorofenol y 1,27 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 5,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1), obteniendo de este modo 1,65 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 77,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 7,02-6,90 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-2-metilo

Se añadieron y se disolvieron 1,652 g de 1-(2-cloro-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior y 20 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml. A la mezcla se le añadieron 5,70 g de yodo y se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 5,76 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,2 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 5/1), obteniendo de este modo 1,20 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 62,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 7,04-6,90 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de propanoato de 2-(2-cloro-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto I-31)

Se disolvieron 1,20 g de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 5,5 ml de DMAc y a la solución se le añadieron 0,757 g de TMSOB y 0,434 g de triazol sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se puso en un baño a 50 °C y se agitó durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,402 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 24,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 36. Síntesis del Compuesto I-236 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-bromo-4-(4-bromofenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,26 g de 2-bromo-4-fluoroacetofenona en 10 ml de DMF y a la solución se le añadieron 1,11 g de 4-bromofenol y 2,46 g de carbonato de cesio y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y

se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1), obteniendo de este modo 1,93 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 89,2 %.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,57-7,49 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10-6,93 (m, 3H), 2,64 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(2-bromo-4-(4-bromofenoxi)fenil)-2-metilo

10 Se añadieron y se disolvieron 1,91 g de 1-(2-bromo-4-(4-bromofenoxi)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior y 20 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml. A la mezcla se le añadieron 4,20 g de yodo y se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 5,00 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,05 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 3,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,38 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 64,7 %.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 3H), 3,95 (s, 3H).

25 Síntesis de propanoato de 2-(2-bromo-4-(bromofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto I-236)

30 Se disolvieron 1,38 g de oxoacetato de 2-(2-bromo-4-(4-bromofenoxi)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 5 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 0,696 g de TMSOB y 0,397 g de triazol sódico y se agitó durante 30 horas mientras volvía a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,335 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El rendimiento fue del 20,2 %.

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,85 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 37. Síntesis del Compuesto I-130 (según la presente invención)>

40 Síntesis de 1-(4-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona

45 Se disolvieron 1,61 g de 2-trifluorometil-4-fluoroacetofenona en 10 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 1,48 g de 4-bromofenol y 3,27 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y se obtuvieron 2,50 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro por deshidratación al vacío. El rendimiento fue del 89,3 %.

50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55-7,49 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilo

55 Se añadieron y se disolvieron 2,48 g de 1-(4-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona y 15 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml. A la mezcla se le añadieron 5,61 g de yodo y se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 6,70 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,05 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 3,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,38 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 49,5 %.

65

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

Síntesis de propanoato de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto I-130)

Se disolvieron 1,38 g de oxoacetato de 2-(4-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 5 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 0,707 g de TMSOB y 0,406 g de triazol sódico y se agitó durante 30 minutos mientras volvía a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,147 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El rendimiento fue del 4,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 6,93 (d, J = 8,8 Hz), 5,08 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 38. Síntesis del Compuesto I-234 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,24 g de 2-bromo-4-fluoroacetofenona en 10 ml de NMP y a la mezcla se le añadieron 1,10 g de 4-trifluorofenol y 2,46 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas, a 120 °C durante 1 hora y 140 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1), obteniendo de este modo 1,04 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 50,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(2-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-metilo

Se pesaron 1,02 g de 1-(2-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etan-1-ona obtenida en el párrafo anterior y se añadieron y se disolvieron 11,5 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml. A la mezcla se le añadieron 2,33 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 2,76 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 0,60 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 0,677 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 58,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de propionato de 2-(2-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto I-234)

Se disolvieron 0,663 g de oxoacetato de 2-(2-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 4,5 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 0,344 g de TMSOB y 0,195 g de triazol sódico y se agitó durante 30 horas mientras volvía a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,142 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El rendimiento fue del 17,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 39. Síntesis del Compuesto I-128 (según la presente invención)>

5

Síntesis de 1-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,20 g de 2-trifluorometil-4-fluoroacetofenona en 10 ml de NMP y a la mezcla se le añadieron 1,16 g de 4-tribromofenol y 2,48 g de carbonato de potasio y se agitó a 120 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,31 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 64,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-metilo

Se pesaron 1,30 g de 1-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etan-1-ona obtenida en el párrafo anterior y se añadieron y se disolvieron 15 ml de DMSO en un matraz con forma de berenjena de 100 ml. A la mezcla se le añadieron 3,03 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 3,61 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 0,75 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfato de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 0,755 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 51,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 3,95 (s, 3H).

35

Síntesis de propionato de 2-hidroxi-2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metilo

Después de que se disolvieran 0,386 g de oxoacetato de 2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 4 ml de dicloroetano y se enfriaran a - 15 °C, a la mezcla se le añadieron gota a gota 1,4 ml (1,4 M) de una solución de trimetilaluminio-hexano durante 10 minutos. Después de que la mezcla se agitara a la misma temperatura durante 30 minutos, a la mezcla se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica se lavara con ácido clorhídrico, agua y una solución salina saturada, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. Se obtuvieron 0,392 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro por deshidratación al vacío.

45

Síntesis de acrilato de 2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metilo

Se disolvieron 0,392 g de propionato de 2-hidroxi-2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metilo obtenido en el párrafo anterior en 5 ml de tolueno, a la mezcla se le añadieron 94,8 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y se calentó a reflujo durante 1 hora. A la mezcla se le añadieron 91,8 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato durante 1 hora, 0,5 g de tamices moleculares de 4 Å durante 30 minutos y 109 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato durante 1 hora y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la materia sólida se eliminó por filtración y la mezcla se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,258 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 68,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,77 (s, 1H).

60

Síntesis de carboxilato de 2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)oxirano-2-metilo

Después de que se disolvieran 0,250 g de acrilato de 2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metilo sintetizado en el párrafo anterior en 1,6 ml de acetonitrilo y 1,6 ml de metanol y se enfriaran en un baño de hielo, a la mezcla se le

65

añadieron 184 mg de aducto de peróxido de hidrógeno-urea y 89,2 mg de carbonato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavara con agua y una solución salina saturada, el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 0,239 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 91,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

Síntesis de propionato de 2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-(trifluorometil)-4-(4-trifluorometil)fenoxi)fenil)metilo (compuesto I-128)

Se disolvieron 0,230 g de carboxilato de 2-(2-(trifluorometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)oxirano-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 2 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 51,7 mg de triazol y 39,4 mg de triazol sódico y se agitó a 50 °C durante 3 horas y a 60 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,187 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 69,5 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,73 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 40. Síntesis del Compuesto I-40 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2-clorofenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,30 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 10 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 1,60 g de 4-bromo-3-fluorofenol y 3,17 g de carbonato de potasio y se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1), obteniendo de este modo 2,03 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 78,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 8,8, 2,7, 0,9 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2-clorofenil)-2-metilo

Se añadieron y se disolvieron 2,01 g de 1-(4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2-clorofenil)etan-1-ona obtenida en el párrafo anterior en 11,5 ml de DMSO. A la mezcla se le añadieron 4,74 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 56,8 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,2 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,36 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 59,8 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,80 (ddd, J = 8,7, 2,7, 1,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Síntesis de propionato de 2-(4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2-(clorofenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto I-40)

Se disolvieron 1,11 g de oxoacetato de 2-(4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-2-clorofenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 6 ml de DMAc y a la mezcla se le añadieron 0,603 g de TMSOB y 0,345 g de triazol sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y

el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,365 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 27,2 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 8,7, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 41. Síntesis del Compuesto I-133 (según la presente invención)>

Síntesis de 1-(4-(3,4-difluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,85 g de 2-trifluorometil-4-fluoroacetofenona en 15 ml de DMAc y a la mezcla se le añadieron 1,40 g de 3,4-difluorofenol y 3,81 g de carbonato de potasio y se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y se obtuvieron 2,75 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 96,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 10,7, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(4-(3,4-difluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilo

Se pesaron 2,73 g de 1-(4-(3,4-difluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior y se le añadieron 35 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 6,91 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 8,35 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 1,7 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,60 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 51,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 10,5, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

Síntesis de acrilato de 2-(4-(3,4-difluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)metilo

Después de que se disolvieran 1,59 g de oxoacetato de 2-(4-(3,4-difluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 17,6 ml de dicloroetano y se enfriaran a -15 °C, a la mezcla se le añadieron gota a gota 6,3 ml (1,4 M) de una solución de trimetilaluminio-hexano durante 6 minutos. Después de que la mezcla se agitara a la misma temperatura durante 30 minutos, a la mezcla se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica se lavara con ácido clorhídrico, agua y una solución salina saturada, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. Esta solución se disolvió en 15 ml de tolueno, se le añadieron 426 mg de 98 % ácido sulfúrico y se calentó a reflujo durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, esta solución se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con agua y una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 10/1), obteniendo de este modo 0,757 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 77,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 10,9, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,60 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

Síntesis de propanoato de 2-(4-(3,4-difluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto I-133)

Después de que se disolvieran 0,726 g de acrilato de 2-(4-(3,4-difluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)metilo sintetizado en el párrafo anterior en 4,6 ml de acetonitrilo y 4,6 ml de metanol y se enfriaran en un baño de hielo, a la mezcla se le añadieron 532 mg de aducto de peróxido de hidrógeno-urea y 258 mg de carbonato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavara con agua y una solución salina saturada, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. Esta solución se disolvió en 5 ml de DMF, se le añadieron 130 mg de triazol y 170 mg de triazol sodio y se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,187 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 79,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 10,7, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,72 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 42. Síntesis del Compuesto IIIc-4 (no según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(quinolin-6-iloxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,01 g de 2-cloro-4-fluoroacetofenona en 10 ml de NMP y a la mezcla se le añadieron 1,02 g de 6-quinolinol y 2,46 g de carbonato de potasio y se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 2/3), obteniendo de este modo 1,19 g del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 68,1 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,91 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(quinolin-6-iloxi)fenil)-2-metilo

Se añadieron y se disolvieron 1,18 g de 1-(2-cloro-4-(quinolin-6-iloxi)fenil)etan-1-ona obtenida en el párrafo anterior en 15 ml de DMSO. A la mezcla se le añadieron 3,24 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 3,84 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 0,8 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de yodo se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se añadió tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. El sólido filtrado se decantó con tolueno y se añadió a la solución anterior. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 242 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color naranja claro. El rendimiento fue del 17,8 %.

Síntesis de propionato de 2-(2-cloro-4-(quinolin-6-iloxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto IIIc-4)

Se disolvieron 239 mg de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(quinolin-6-iloxi)fenil)-2-metilo obtenido en el proceso anterior en 2,1 ml de DMAc y a la mezcla se le añadieron 148 mg de TMSOB y 83,1 mg de triazol sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/metanol = 20/1) y después se recrystalizó en acetato de etilo, obteniendo de este modo 37,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 12,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,89 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,97 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 43. Síntesis del Compuesto IIId-1 (no según la presente invención)>

Síntesis de 1-(2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)fenil)etan-1-ona

Se disolvieron 1,20 g de 2-trifluorometil-4-fluoroacetofenona en 10 ml de NMP y a la mezcla se le añadieron 1,21 g de 1-naftol y 2,96 g de carbonato de cesio y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió tolueno y la capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y se obtuvieron 1,37 g del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro. El rendimiento fue del 58,7 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57-7,44 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 2,64 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)fenil)-2-metilo

Se pesaron 1,36 g de 1-(2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)fenil)etan-1-ona obtenida en el párrafo anterior y se le añadieron 15 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 3,48 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 4,09 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 0,95 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 7/1), obteniendo de este modo 1,07 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 69,0 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Síntesis de propionato de 2-(2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto IIIId-1)

Se disolvió oxoacetato de 2-(2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)fenil)-2-metilo obtenido en el párrafo anterior en 6 ml de DMAc y a la mezcla se le añadieron 0,641 g de TMSOB y 0,368 g de triazol sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se agitó en un baño a 50 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y después se lavó con una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/3), obteniendo de este modo 0,368 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 27,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (d a, J = 9,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 44. Síntesis del Compuesto IIIIf-2 (no según la presente invención)>

Síntesis de 1-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)etan-1-ona

Se disolvieron 0,998 g de 2-cloro-5-acetil piridina disponible comercialmente en 13 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 0,908 g de 4-clorofenol y 2,51 g de carbonato de potasio y se agitó en un baño de aceite a 80 °C durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio, agua y una solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/acetato de etilo = 50/1), obteniendo de este modo 1,33 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 83,9 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Síntesis de oxoacetato de 2-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)-2-metilo

Se pesó 1,00 g de 1-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)etan-1-ona sintetizada en el párrafo anterior y se le añadieron 6 ml de DMSO para disolverla. A la mezcla se le añadieron 3,26 g de yodo y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas en un baño de aceite. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a 60 °C, se le añadieron 3,93 g de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 35 °C, se le añadieron 0,303 ml de yodometano y se agitó a 35 °C durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y tolueno y la solución precipitada se filtró con celite. La capa orgánica de la solución se separó y la capa de agua se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución salina saturada. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 5/1), obteniendo de este modo 0,156 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento fue del 51,3 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz), 7,04 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

5 Síntesis de acrilato de 2-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)metilo

Se pesaron 24,7 mg de hidruro de sodio en un matraz con forma de berenjena de 20 ml, se decantó con hexano y se suspendió en 1 ml de DMSO. Después de que a la mezcla se le añadieran 0,270 mg de yoduro de metiltrifenilfosfina y se agitara a temperatura ambiente durante 30 minutos, se disolvieron 0,148 g de 2-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)-2-oxoacetato de metilo sintetizado en el párrafo anterior en 1,5 ml de DMSO, se añadieron gota a gota durante 2 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de sal y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 5/1), obteniendo de este modo 55,1 mg del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 37,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

20 Síntesis de carboxilato de 2-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)oxirano-2-metilo

Se disolvieron 55,1 mg de acrilato de 2-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)metilo sintetizado en el párrafo anterior en 0,5 ml de acetonitrilo y 0,5 ml de metanol y a la mezcla se le añadieron 56,7 mg de aducto de peróxido de hidrógeno-urea (UHP) y 25,9 mg de carbonato de potasio con refrigeración mediante un baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavara con agua y una solución salina saturada, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3/1), obteniendo de este modo 28,7 mg del compuesto del título en forma de un líquido incoloro. El rendimiento fue del 49,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,31 (d, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,46 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

35 Síntesis de propionato de 2-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (compuesto IIIf-2)

Se disolvieron 28,7 mg de 2-(6-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)oxirano-2-carboxilato sintetizado en el párrafo anterior en 0,5 ml de DMF y a la mezcla se le añadieron 7,4 mg de triazol y 9,6 mg de triazol sódico y se agitó a 50 °C durante 40 minutos. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 1/5), obteniendo de este modo 23,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 67,4 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (d, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,40 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 45. Síntesis del Compuesto I-63 (según la presente invención)>

50 Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-metoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propionato de metilo (I-63)

Después de que se disolviera el 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propionato sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 11 en 1 ml de DMF, a la mezcla se le añadieron carbonato de cesio y yodometano y se agitó. Después de 3 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se lavó con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener un producto bruto líquido de color pardo de azol. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 9/1@0/1), se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 3H), 6,71 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 46. Síntesis del Compuesto I-440 (no según la presente invención)>

65 Síntesis de N-bencil-2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida (I-440)

Después de que se disolvieran 91 mg de compuesto (I-1) sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 5 en 1 ml de DMF, a la mezcla se le añadieron 30 mg de bencilamina y 77 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM), se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se agitó durante 12 horas y se dejó de nuevo durante 12 horas. Después de que el disolvente se eliminara por destilación, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato de sodio anhidro y el producto en bruto obtenido por eliminación por destilación del disolvente se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo:metanol = 39:1) para obtener 12,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. El rendimiento fue del 12 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (s, 1H), 7,95 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 15, 5,9 Hz, 1H).

<Ejemplo ilustrativo 47. Síntesis del Compuesto I-64 (no según la presente invención)>

Síntesis de 2-acetoxi-2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (I-1)

Se añadieron y se disolvieron 83,0 mg del compuesto (I-1) sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 5 y 0,2 ml de piridina en un matraz con forma de berenjena de 10 ml, se añadieron 28 µl de cloruro de acetilo y se agitaron. Después de 6 horas, a la mezcla se le añadieron 2,8 mg de N,N-dimetilaminopiridina y se agitó continuamente. Después de 5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 107 mg de producto bruto líquido de color pardo. Mediante purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo:acetato de etilo = 72:28→21:79), se obtuvieron 7,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 5,6 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,77 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 48. Síntesis del Compuesto I-441 (no según la presente invención)>

Síntesis de 2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-2-((fenilcarbamoil)oxi)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (compuesto I-441)

Después de que se añadieran y se disolvieran 82,2 mg del compuesto (I-1) sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 5 y 0,2 ml de N,N-dimetilformamida en un matraz con forma de berenjena de 10 ml, a la mezcla se le añadieron 26 µl de isocianato de fenilo y se agitó a temperatura ambiente. Después de 7,5 horas, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y se extrajo tres veces con tolueno. El extracto se lavó una vez con agua y se lavó una vez con una solución salina saturada. Después de secar el extracto con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 114 mg de producto bruto sólido de color blanco. Mediante purificación por cromatografía en columna (cloroformo:acetato de etilo = 100:0→70:30), se obtuvieron 16,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento fue del 15 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 7H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,78 (a, 1H), 5,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

<Ejemplo ilustrativo 49. Síntesis del Compuesto I-442 (no según la presente invención)>

Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)oxi)-2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (compuesto I-442)

Se disolvieron 81,6 mg del compuesto (I-1) sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 5 en 0,2 ml de N,N-dimetilformamida y a la mezcla se le añadieron 11,0 mg de hidruro de sodio, 92 µl de dicarbonato de di-terc-butilo y 5,6 mg de dimetilaminopiridina y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con tolueno y se lavó con agua y una solución salina saturada. Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo) para obtener 105 mg del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 100 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,77 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

<Ejemplo ilustrativo 50. Síntesis del Compuesto I-54 (no según la presente invención)>

Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)oxi)-2-(2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (compuesto I-54)

Se pesaron 75,0 mg de compuesto (I-1) sintetizado en el Ejemplo ilustrativo 5 en un tubo de reacción resistente a la presión, se le añadieron 4 ml de 2 mol/l de metilamina y la mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 21 horas y a temperatura ambiente durante 8 días. Después de que se completara la reacción, el disolvente y el exceso de amina se eliminaron por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/etanol = 15/1) para obtener 9,0 mg del compuesto del título en forma de un líquido viscoso incoloro. El rendimiento fue del 12 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,56 (c a, J = 5,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,12 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

<Ejemplo de preparación>

Se formularon hidratos y emulsiones como se indica a continuación utilizando cualquier derivado de azol sintetizado descrito aquí.

Ejemplo de preparación 1 (agente humectable)

21,4 partes de derivado de azol

2 partes de laurilsulfato de sodio

5 partes de sal de sodio de condensado de ácido alquil naftalenosulfónico y formalina

0,2 partes de estearato de cinc

3 partes de carbono blanco, y

68,4 partes de arcilla

se pulverizaron y se mezclaron para preparar un agente humectable, que se usó con dilución con agua.

Ejemplo de preparación 2 (emulsión)

5,4 partes de derivado de azol

3,7 partes de mezcla de alquil éter de polioxialquileo · sal metálica del ácido alquilbencenosulfónico · alquilbenceno

11,2 partes de alquil éter de polioxialquileo, y

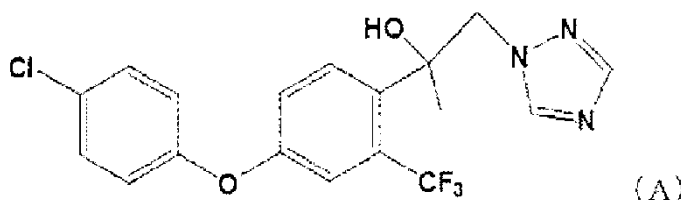
47,8 partes de N,N-dimetil octanamida · N,N-dimetil decanamida

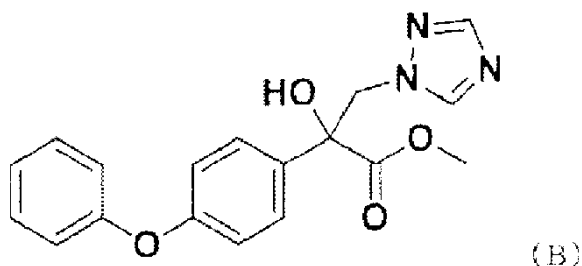
31,9 partes de éster metílico del ácido graso de frijol de soja

se mezclaron uniformemente y se disolvieron para preparar una emulsión.

<Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de actividad antimicrobiana en gérmenes patógenos de plantas>

Mediante el ensayo en placa petri, se ensayaron las propiedades antimicrobianas de los compuestos según la presente invención contra diversos gérmenes patógenos de plantas. Como compuesto de control se utilizaron un compuesto de control A y un compuesto de control B sintetizados en el ejemplo de producción anterior. El compuesto de control A es un compuesto descrito en la Bibliografía de Patentes 1 y está representado por la siguiente fórmula química (A). Además, el compuesto de control B es un compuesto descrito en la Bibliografía de Patentes 2 y está representado por la siguiente fórmula química (B).





Después de la esterilización en autoclave, los compuestos de la presente invención se disolvieron en sulfóxido de dimetilo hasta tener una concentración de agente predeterminada en un medio de PDA (medio de patata-dextrosa-agar) que se enfrió a aproximadamente 60 °C, y se añadió un 1 % (V/V) al medio de PDA. Los compuestos se mezclaron bien de forma que la concentración de agente fuera uniforme en el medio de PDA y el medio se vertió en la placa petri para preparar un medio de cultivo que contenía los compuestos según la presente invención.

Por otro lado, la flora de diversos gérmenes patógenos de plantas previamente cultivados en el medio de PDA se perforó con un sacabocados que tenía un diámetro de 4 mm y se inoculó en el agente mencionado anteriormente que contenía medio de cultivo. Después del cultivo durante un periodo de tiempo predeterminado y a una temperatura según la Tabla 2, se midió el diámetro de la flora en la placa tratada con agente. Comparándolo con el diámetro de la flora en una placa plana no tratada que no contenía agente, se calculó una tasa de inhibición de alargamiento del micelio (%) mediante la siguiente ecuación.

$$R = 100 (dc-dt)/dc$$

(En la ecuación anterior, R = tasa de inhibición de alargamiento del micelio (%), dc = diámetro de la flora en la placa no tratada, dt = diámetro de la flora en la placa tratada con agente)

Los resultados obtenidos se evaluaron en 5 etapas según los criterios mostrados en la Tabla 9. Cuanto mayor es el índice antimicrobiano, mejor es la propiedad antimicrobiana.

[Tabla 9]

Tasa de inhibición de alargamiento del micelio	Índice antimicrobiano
80 % o más	5
Menos del 80 % y el 60 % o más	4
Menos del 60 % y el 40 % o más	3
Menos del 40 % y el 20 % o más	2
Menos del 20 %	1

Ejemplo de ensayo A: *Fusarium graminearum*

Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Fusarium graminearum* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-23, I-25, I-24, I-47, I-48, I-7, I-29, I-236, I-130, I-234, I-128, I-40, I-133 y IId-1 tenía un índice antimicrobiano de 5. Los Compuestos I-7 y IId-1 no son según la presente invención. Por el contrario, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 3. Además, a 1,25 mg/l, el compuesto de control A tenía un índice antimicrobiano de 4, mientras que los compuestos I-1, I-25, I-122 y I-130 tenían un índice antimicrobiano de 5.

Ejemplo de ensayo B: *Pyrenophora teres*

Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Pyrenophora teres* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, el compuesto de control A tenía un índice antimicrobiano de 2, mientras que los compuestos I-1, I-228, I-3, I-27, I-29, I-236 y I-130 tenían un índice antimicrobiano de 5. En este momento, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 2.

Ejemplo de ensayo C: *Pyricularia oryzae*

Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Pyricularia oryzae* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-

52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-7, I-29, I-31, I-236, I-130, II-1 y IIIc-1 tenían un índice antimicrobiano de 5. Los compuestos I-7 y IIIc-1 no son según la presente invención. En este momento, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 2. Además, a 0,63 mg/l, el compuesto de control A tenía un índice antimicrobiano de 3, mientras que los compuestos I-1, I-122 y I-228 tenían un índice antimicrobiano de 5.

5 Ejemplo de ensayo D: *Gaeumannomyces graminis*

Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Gaeumannomyces graminis* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-2, I-5, I-18, I-19, I-20, I-21, I-23, I-24, I-25, I-26, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-7, I-29, I-35, I-33, I-31, I-236, I-130, II-1, IIIb-9 y IIIc-1 tenía un índice antimicrobiano de 5. Además, a 0,08 mg/l, el compuesto de control A tenía un índice antimicrobiano de 3 y el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 1, mientras que los compuestos I-1, I-23, I-25, I-1222, I-128, I-27, I-29, I-236 y I-130 tenían un índice antimicrobiano de 5.

15 Ejemplo de ensayo E: *Ustilago nuda*

Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Ustilago nuda* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-19, I-20, I-21, I-25, I-27, I-7, I-29, I-236 y I-130 tenía un índice antimicrobiano de 5. En este momento, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 1. Además, a 1,25 mg/l, el compuesto de control A tenía un índice antimicrobiano de 3, mientras que los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-236 y I-130 tenían un índice antimicrobiano de 5.

Ejemplo de ensayo F: *Rhizoctonia solani*

25 Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Rhizoctonia solani* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-5 (no según la presente invención), I-6, I-22, I-334, I-27, I-236 y I-130 tenía un índice antimicrobiano de 5. En este momento, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 2.

30 Ejemplo de ensayo G: *Sclerotinia sclerotiorum*

Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Sclerotinia sclerotiorum* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-18, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-27, I-47, I-48, I-7, I-29, I-33, I-31, I-236, I-130 y IIIc-1 tenía un índice antimicrobiano de 5. Los compuestos I-7, I-33 y IIIc-1 no son según la presente invención. En este momento, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 2.

Ejemplo de ensayo H: *Microdochium nivale*

40 Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Microdochium nivale* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-21, I-25, I-52, I-27, I-47, I-48, I-29, I-236 y I-130 tenía un índice antimicrobiano de 5. En este momento, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 1.

Ejemplo de ensayo I: *Gibberella fujikuroi*

45 Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Gibberella fujikuroi* mediante el método descrito anteriormente.

En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-19, I-20, I-21, I-23, I-25, I-26, I-27, I-47, I-48, I-7, I-29, I-31, I-236, I-130 y IIIc-1 tenía un índice antimicrobiano de 5. Los compuestos I-7 y IIIc-1 no son según la presente invención. En este momento, el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 2.

50 Ejemplo de ensayo J: *Zymoseptoria tritici*

Se realizó un ensayo antimicrobiano usando *Zymoseptoria tritici* mediante el método descrito anteriormente. En la sustancia ensayada de 5 mg/l, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-20, I-21, I-52, I-47, I-7, I-29, I-236, I-130 y IIIc-1 tenía un índice antimicrobiano de 5. Los compuestos I-7 y IIIc-1 no son según la presente invención. En este momento, el compuesto de control A tenía un índice antimicrobiano de 4 y el compuesto de control B tenía un índice antimicrobiano de 1.

[Temperatura de cultivo y día de cultivo de los gérmenes patógenos]

[Tabla 10]

Abreviatura	Nombre del germen	Temperatura de cultivo	Días de cultivo (día)
<i>F.g</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	25	3

Abreviatura	Nombre del germen	Temperatura de cultivo	Días de cultivo (día)
<i>p.t</i>	<i>Pyrenophora teres</i>	25	3
<i>P.o</i>	<i>Pyricularia oryzae</i>	25	7
<i>G.g</i>	<i>Gaeumannomyces graminis</i>	20	3
<i>U.n</i>	<i>Ustilago nuda</i>	25	7
<i>R.s</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	25	1
<i>M.n</i>	<i>Microdochium nivale</i>	25	3
<i>G.f</i>	<i>Gibberella fujikuroi</i>	25	3
<i>Z.t</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>	25	14

<Ejemplo de ensayo 2: Ensayo del efecto de control de *Puccinia recondite*>

Los compuestos de la presente invención se disolvieron en acetona para que tuvieran una concentración de agente predeterminada, y se añadió un 5 % (V/V) a agua de intercambio iónico que contenía Gramin S (concentración final de 60 ppm de Gramin S). El medicamento líquido preparado se pulverizó en trigo en fase de segunda hoja (variedad: agricultura n.º 61) cultivado en una maceta rectangular de plástico (6 cm x 6 cm) en una proporción de 1000 l/ha (área tratada con agente). Además, se preparó el área no tratada pulverizando el trigo con agua sometida a intercambio iónico (concentración final de 60 ppm de Gramin S) que contenía un 5 % de acetona que no contenía el compuesto. Después de la pulverización, la solución de pulverización en una hoja de trigo se secó al aire y se inoculó un fluido de esporas (ajustado a 200 esporas/campo de visión, Gramin S de 60 ppm) de gérmenes causantes de *Puccinia recondite* con pulverización y se mantuvo durante 48 horas en condiciones de alta humedad de 25 °C. Después de eso, la hoja de trigo se trató en un invernadero. Catorce días después de la inoculación, se examinó la morbilidad de *Puccinia recondite* y se calculó un valor de control mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Valor de control (\%)} = (1 - \text{morbilidad promedio de área tratada con agente} / \text{morbilidad promedio de área no tratada}) \times 100$$

Además, la morbilidad se determinó basándose en la siguiente Tabla 11.

[Tabla 11]

Escala de nivel de daño por roya de Mr. Peterson

Morbilidad	Relación de área patogénica
0	Uno no patogénico
0,5	Uno menor del 1 %
1	Uno del 1 % o más y menor del 5 %
2	Uno del 5 % o más y menor del 10 %
3	Uno del 10 % o más y menor del 30 %
4	Uno del 30 % o más y menor del 50 %
5	Uno del 50 % o más

En los ensayos anteriores, por ejemplo, a una concentración de 100 g/ha, cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-2, I-5, I-20, I-22, I-23, I-25, I-26, I-19, I-52, I-27, I-28, I-47, I-48, I-29, I-31, II-1 y IIIb-9 tenía un valor de control del 70 % o más. Los compuestos I-5 y IIIb-9 no son según la presente invención.

Además, a 3,13 g/ha, el valor de control del compuesto I-1 era del 73 % y el valor de control de I-20 era del 80 %, mientras que el compuesto de control A era del 20 %.

<Ejemplo de ensayo 3: Ensayo del efecto de control de la enfermedad del moho gris del pepino>

Los compuestos de la presente invención se ajustaron a una concentración predeterminada (100 g/l) según el Ejemplo de ensayo 2 en pepino en fase de un cotiledón (variedad: Sagami Hanjiri Cucumber) cultivado usando una maceta rectangular de plástico (6 cm x 6 cm) y se pulverizaron a una proporción de 1000 l/ha. Después de secar las hojas pulverizadas al aire, se puso un disco de papel (de 8 mm de diámetro) impregnado con la solución de esporas del

hongo productor de moho gris y se mantuvo a 20 °C en condiciones de alta humedad. Cuatro días después de la inoculación, se examinó la morbilidad del moho gris de pepino y se calculó un valor de control mediante la siguiente Ecuación.

$$\text{Valor de control (\%)} = (1 - \text{morbilidad promedio de área pulverizada} / \text{morbilidad promedio de área no pulverizada}) \times 100$$

Además, la morbilidad se determinó basándose en la siguiente Tabla 12.

10 [Tabla 12]

Morbilidad	Relación de área patogénica
0	Uno no patogénico
0,5	Relación de área de punto patológica menor del 5 %
1	Relación de área de punto patológica del 5 % o mayor y menor del 10 %
2	Relación de área de punto patológica del 10 % o mayor y menor del 25 %
3	Relación de área de punto patológica del 25 % o mayor y menor del 50 %
4	Relación de área de punto patológica del 50 % o mayor y menor del 80 %
5	Relación de área de punto patológica del 80 % o mayor

15 En los ensayos anteriores, por ejemplo, a una concentración de 100 g/ha, el compuesto de control B tuvo un valor de control del 0 %, mientras que cualquiera de los compuestos I-1, I-122, I-228, I-334, I-20 y I-25 tuvo un valor de control del 90 % o mayor.

<Ejemplo de ensayo 4: Influencia en el crecimiento del trigo del tratamiento de las semillas y ensayo del efecto de control de *Puccinia recondite*>

20 Se evaluaron la influencia en el crecimiento del trigo del tratamiento de las semillas y el efecto de control de *Puccinia recondite*. Después de disolver un compuesto en DMSO, se extendió en semillas de trigo (variedad: agricultura n.º 61) en un tubo de plástico de forma que el rendimiento fuera de 200 g ia/100 kg de semillas, 20 g ia/100 kg de semillas o 2 g ia/100 kg de semillas y después se sembraron 8 granos de trigo en una maceta de 80 cm². Se controló el suministro de agua inferior en el invernadero, se examinó la altura de la planta 16 días después de la siembra, se examinó el grado de crecimiento (%) frente al trigo mediante la siguiente Ecuación y se calculó el grado de crecimiento mediante la siguiente Ecuación.

$$\text{Grado de crecimiento (\%)} = (\text{altura de la planta en área tratada con agente} / \text{altura de la planta en área no tratada}) \times 100$$

30 Los resultados del grado de crecimiento se muestran a continuación en la Tabla 13.

[Tabla 13]

Compuesto	I-1	Compuesto de control A
Rendimiento (g ia/100 kg de semillas)	20	20
Grado de crecimiento (%)	100	90

35 El fluido de esporas de los gérmenes causantes de *Puccinia recondite* (ajustado a 200 esporas/campo de visión, Gramin S de 60 ppm) se inoculó mediante pulverización y se mantuvo durante 48 horas en condiciones de alta humedad de 25 °C. Después de eso, se controló en un invernadero. Once días después de la inoculación, se examinó la morbilidad de *Puccinia recondite* y se calculó el valor de control mediante la siguiente Ecuación. La morbilidad de examinó en la misma escala que la del Ejemplo de ensayo 2.

$$\text{Valor de control (\%)} = (1 - \text{morbilidad promedio de área tratada con agente} / \text{morbilidad promedio de área no tratada}) \times 100$$

Los resultados del valor de control se muestran a continuación en la Tabla 14.

45 [Tabla 14]

Compuesto	I-1	Compuesto de control A
-----------	-----	------------------------

Compuesto	I-1	Compuesto de control A
Rendimiento (g ia/100 kg de semillas)	20	20
Valor de control (%)	99	86

Como se ha descrito anteriormente, el Compuesto I-1 fue superior en el efecto de control de la enfermedad que el compuesto de control A mediante el tratamiento de las semillas. También se observó que la influencia sobre el crecimiento del trigo era débil y la fitotoxicidad era débil.

<Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de campo de *Septoria tritici*>

Se realizó el ensayo del efecto de control sobre *Septoria tritici* en el campo de ensayo del Reino Unido usando la emulsión (preparada según el Ejemplo de preparación 2) que contenía el compuesto (I-1) y el compuesto de control A como ingredientes activos. La cantidad de agente contenido en cada emulsión se ajustó a la cantidad mostrada en la Tabla 15 y se pulverizó dos veces con las etapas de crecimiento BBCH 31-32 y 37-39 (200 l/ha). La gravedad en la hoja bandera y en la segunda hoja se evaluó 50 días después de la segunda pulverización. El valor de control se calculó a partir de la gravedad promedio de la hoja bandera y la segunda hoja.

Valor de control (%) = (1-gravedad promedio de área tratada con/gravedad promedio de área no tratada) x 100

Los resultados anteriores se muestran a continuación en la Tabla 15.

[Tabla 15]

Compuesto de ensayo	Dosificación	Valor de control
Compuesto (I-1)	150	93
Compuesto (I-1)	90	92
Compuesto de control A	150	88

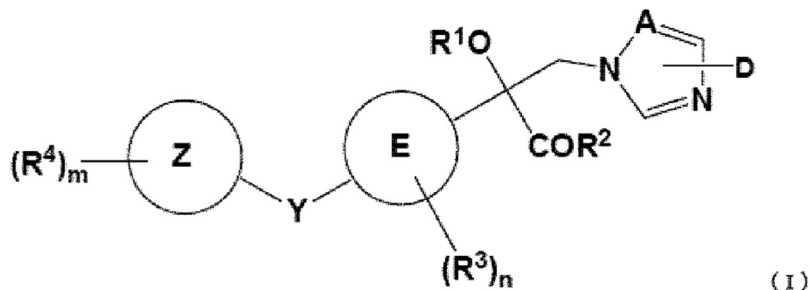
Como se ha descrito anteriormente, se reveló que la emulsión que contenía el compuesto I-1 como ingrediente activo tenía un mayor valor de control para *Septoria tritici* que la emulsión que contenía el compuesto de control A como ingrediente activo.

[Aplicabilidad industrial]

El derivado de azol según la presente invención puede utilizarse adecuadamente como ingrediente activo de un germicida agrícola u hortícola, un regulador de crecimiento de las plantas y un agente protector para materiales industriales.

REIVINDICACIONES

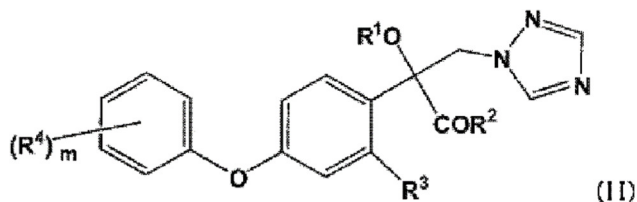
- 1 Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o un N-óxido o sal agroquímicamente aceptable del mismo:



en donde:

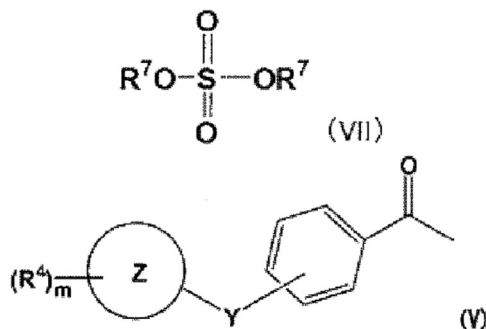
- 10 A es N;
 D es un hidrógeno;
 E es un grupo fenilo;
 Y es un átomo de oxígeno que se une a cualquier sitio de E;
 R¹ es un hidrógeno;
 15 R² es -OR⁷, en donde R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₆;
 Z es un grupo fenilo;
 R³ es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;
 20 R⁴ es un grupo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalcoxi C₁-C₄;
 m R⁴ están unidos a cualquier sitio de sustitución, en donde m es 1, 2, 3, 4 o 5;
 n R³ están unidos a cualquier sitio de sustitución, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4.

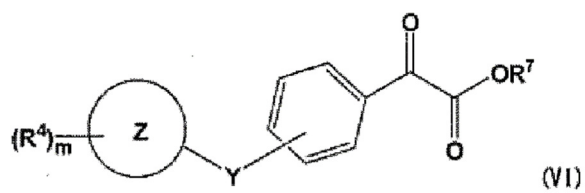
- 2 El compuesto o la sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula general (II):



- 3 Un método para producir un compuesto según la reivindicación 1 o 2, representado por la fórmula general (I) anterior,

comprendiendo el método una etapa de convertir un compuesto representado por la siguiente fórmula general (V) en un compuesto representado por la siguiente fórmula general (VI) utilizando un sulfato de dialquilo, que está representado por la siguiente fórmula general (VII), o R⁷-LG, y yodo y un carbonato en sulfóxido de dimetilo, en donde LG se selecciona entre grupos halógeno, grupos alquilsulfonilo y grupos arilsulfonilo.





- 4 El método de producción según la reivindicación 3, en donde LG en R⁷-LG es un grupo halógeno.
- 5 5 Un agente químico agrícola u hortícola, o un agente protector para material industrial que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o 2, representado por la fórmula general (I) descrita anteriormente, como ingrediente activo.