



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 727**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 411/12 (2006.01)

C07D 333/36 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)

A01N 43/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04728528 .3**

96 Fecha de presentación : **21.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1620431**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54 Título: **3-carbonilaminotiofenos y su uso como fungicidas.**

30 Prioridad: **07.05.2003 GB 0310464**
12.08.2003 GB 0318920
03.03.2004 GB 0404806

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

73 Titular/es: **Syngenta Participations AG.**
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

72 Inventor/es: **Ehrenfreund, Josef;**
Walter, Harald;
Tobler, Hans y
Lamberth, Clemens

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

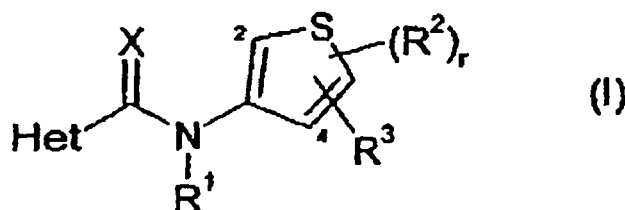
DESCRIPCIÓN

3-carbonilaminotiofenos y su uso como fungicidas.

La presente invención se refiere a nuevas tiofeno-3-amidas, sustituidas en la posición 2 ó 4 del anillo de tiofeno con un sustituyente que contiene silicio, que tienen actividad microbiciada, en particular actividad fungicida. La invención se refiere también a la preparación de estos compuestos, a nuevos compuestos intermedios utilizados en la preparación de estos compuestos, a composiciones agroquímicas que comprenden al menos uno de los nuevos compuestos como ingrediente activo, a la preparación de las composiciones mencionadas y al uso de los ingredientes activos o composiciones en agricultura u horticultura para reprimir o prevenir la infestación de las plantas por microorganismos fitopatógenos, preferiblemente hongos.

Ciertas tiofeno-amidas, sustituidas con un sustituyente que contiene silicio, se describen en los documentos US 5739338 y WO 97/19062.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, estando sustituido el anillo con 1 a 3 grupos R⁴; R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, formilo, alquilo (C₁₋₄)C(=O) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁₋₄)C(=O)O opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, alilo opcionalmente sustituido, propargilo opcionalmente sustituido o alenilo opcionalmente sustituido; cada R² es, independientemente, halógeno, alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁₋₄) opcionalmente sustituido o alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido;

R³ está situado en la posición 2 o en la posición 4 del anillo de tiofeno y es un grupo orgánico que contiene 3 a 13 átomos de carbono y al menos un átomo de silicio y, opcionalmente, 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está sustituido opcionalmente con 1 a 4 átomos de halógeno seleccionados independientemente; cada R⁴ es, independientemente, halógeno, alquilo (C₁₋₃), haloalquilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) o ciano; r es 0, 1 ó 2; y X es O o S; o un N-óxido del mismo;

con la condición de que el anillo Het no es 1,2,3-triazol cuando X es O.

halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo.

Cada resto alquilo es una cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo.

Los restos alqueno, en caso apropiado, pueden ser de la configuración (E) o (Z).

Cuando está presente, cada sustituyente opcional en los restos alquilo, alilo, propargilo y alenilo se selecciona, independientemente, de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y trifluorotiometoxi.

Preferiblemente R¹ es hidrógeno, propargilo, alenilo, formilo, CH₃C(=O), C₂H₅C(=O) o CH₃OCH₂C(=O).

Más preferiblemente, R¹ es hidrógeno, propargilo, alenilo, CH₃C(=O), C₂H₅C(=O) o CH₃OCH₂C(=O).

Muy preferiblemente, R¹ es hidrógeno.

Preferiblemente, cada R² se selecciona independientemente de halógeno, metilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

Se prefiere el caso en que Het es pirazolilo, pirrolilo, tiofenilo, furilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 5,6-dihidropirranilo o 5,6-dihidro-1,4-oxatiinilo (más preferiblemente pirazolilo, pirrolilo, tiofenilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 5,6-dihidropirranilo o 5,6-dihidro-1,4-oxatiinilo), estando sustituido cada uno de ellos con 1 a 3 grupos R⁴.

Preferiblemente, R^3 es un grupo alifático, saturado o insaturado que contiene 3 a 13 átomos de carbono y al menos un átomo de silicio y, opcionalmente, 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está sustituido opcionalmente con 1 a 4 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

- De modo más preferible, R^3 es $Y^1-Si(O_mMe)(O_nMe)(O_pY^2)$ donde m, n y p son cada uno, independientemente, 0 ó 1; Y^1 es un enlace o es alcanodiilo (alquileno), alquendiilo (alquenileno) o alquindiilo (alquinileno), cada uno de los cuales está ramificado o no ramificado y contiene 1-6 átomos de carbono interrumpidos opcionalmente por 1 ó 2 átomos de oxígeno y sustituidos opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente; e Y^2 es alquilo o alqueniilo, cada uno de los cuales es ramificado o no ramificado y contiene 1-5 átomos de carbono interrumpidos opcionalmente por un hetero-átomo seleccionado de O, S y N, y sustituidos opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

Todavía más preferiblemente, R^3 es $SiMe_3$, $SiMe_2Et$, $SiMe_2CHMe_2$, $SiMe_2CH_2CHMe_2$, $SiMe_2CH_2CMe_3$, $SiMe_2OCHMe_2$, $SiMe_2OCH_2CHMe_2$, CH_2SiMe_3 , CH_2SiMe_2Et , $CH_2SiMe_2CHMe_2$, $CH_2SiMe_2CH_2CHMe_2$, CH_2SiMe_2OMe , $CH_2SiMe_2OCHMe_2$, $CH_2SiMe_2OCH_2CHMe_2$, $CHMeSiMe_3$, $CHMeSiMe_2OMe$, $(CH_2)_2SiMe_3$, $(CH_2)_2SiMe_2Et$, $(CH_2)_2SiMe_2CHMe_2$, $(CH_2)_2SiMe_2CMe_3$, $(CH_2)_2SiMe_2CH_2CHMe_2$, $(CH_2)_2SiMe_2CH_2CH_2Me$, $(CH_2)_2SiMe_2CH_2CMe_3$, $(CH_2)_2SiMe_2OCHMe_2$, $(CH_2)_2SiMe_2OCH_2CHMe_2$, $CHMeCH_2SiMe_3$, $CHMeCH_2SiMe_2Et$, $CHMeCH_2SiMe_2CH_2CH_2Me$, $CHMeCH_2SiMe_2CHMe_2$, $CHMeCH_2SiMe_2CMe_3$, $CHMeCH_2SiMe_2CH_2CHMe_2$, $CFMeCH_2SiMe_3$, $CHMeCH_2CH_2SiMe_2OMe$, $CHMeCH_2SiMe_2OCHMe_2$, $CHMeCH_2SiMe_2OCH_2CHMe_2$, $CH_2CHMeSiMe_3$, $CH_2CHMeSiMe_2Et$, $CH_2CHMeSiMe_2CHMe_2$, $CHMeCHMeSiMe_3$, $CMe_2CH_2SiMe_3$, $(CH_2)_3SiMe_3$, $(CH_2)_3SiMe_2Et$, $(CH_2)_3SiMe_2CHMe_2$, $(CH_2)_3SiMe_2CH_2CHMe_2$, $(CH_2)_3SiMe_2OMe$, $(CH_2)_3SiMe_2OCHMe_2$, $(CH_2)_3SiMe_2OCH_2CHMe_2$, $CHMeCH_2CH_2SiMe_3$, $CHMeCH_2CH_2SiMe_2Et$, $CHMeCH_2CH_2SiMe_2CHMe_2$, $CHMeCH_2CH_2CH_2SiMe_2OMe$, $CHMeCH_2CH_2SiMe_2OCHMe_2$, $CMe=CHSiMe_3$ o $CH_2CH_2SiMe_2OMe$.

Muy preferiblemente, R^3 es $SiMe_3$, $SiMe_2Et$, $SiMe_2CHMe_2$, $SiMe_2CH_2CHMe_2$, $SiMe_2CH_2CMe_3$, $(CH_2)_2SiMe_3$, $(CH_2)_2SiMe_2Et$, $(CH_2)_2SiMe_2CHMe_2$, $(CH_2)_2SiMe_2CMe_3$, $(CH_2)_2SiMe_2CH_2CHMe_2$, $CHMeCH_2SiMe_3$, $CHMeCH_2SiMe_2Et$, $CH_2CHMeSiMe_3$, $CMe_2CH_2SiMe_3$ o $(CH_2)_3SiMe_3$.

Los átomos de nitrógeno en el anillo Het están, independientemente, insustituídos o sustituidos con R^4 . Cuando R^4 es un sustituyente en un átomo de nitrógeno, el mismo es preferiblemente alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o metoximetileno; más preferiblemente alquilo C_{1-2} , CF_3 , CF_2Cl , CHF_2 , CH_2F o metoximetileno; todavía más preferiblemente metilo, CHF_2 o metoximetileno; aún más preferiblemente metilo o metoximetileno; y muy preferiblemente metilo.

Los átomos de carbono en el anillo Het que no están unidos al átomo sustituido con $CXNR^1$ están, independientemente, insustituídos o sustituidos con R^4 . Cuando R^4 es un sustituyente en un átomo de carbono que no está unido al átomo sustituido con $CXNR^1$, el mismo es preferiblemente halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o metoximetileno; más preferiblemente cloro, metoximetileno, CH_3 , CHF_2 o CF_3 ; todavía más preferiblemente cloro, CH_3 , CHF_2 o CF_3 ; y aún más preferiblemente CH_3 , o CF_3 .

Pueden existir uno o dos átomos de carbono en el anillo Het unidos al átomo sustituido con $CXNR^1$; tales átomos de carbono están, independientemente, insustituídos o sustituidos con R^4 . Cuando R^4 es un sustituyente en un átomo de carbono unido al átomo sustituido con $CXNR^1$, el mismo es preferiblemente halógeno, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ; más preferiblemente cloro, fluoro, bromo, alquilo C_{1-2} , CF_3 , CF_2Cl , CHF_2 o CH_2F ; y aún más preferiblemente cloro, fluoro, bromo, metilo, CF_3 , CHF_2 o CH_2F .

Más preferiblemente, cuando existe un solo átomo de carbono en el anillo Het unido al átomo sustituido con $CXNR^1$, dicho átomo de carbono está sustituido con R^4 .

Más preferiblemente, cuando existen dos átomos de carbono en el anillo Het unidos al átomo sustituido con CXNR¹, uno de dichos átomos de carbono está sustituido con R⁴ y el otro átomo de carbono está, o bien insustituido, o está sustituido con fluoro, cloro o metilo.

Muy preferiblemente, la combinación de Het, R⁴ y CXNR¹ es

1-Me-3-R⁴-4-CXNR¹-pirazolilo, 1-Me-3-R⁴-4-CXNR¹-pirrolilo, 2-Me-3-R⁴-4-CXNR¹-tiazolilo o 2-R⁴-3-CXNR¹-piridinilo.

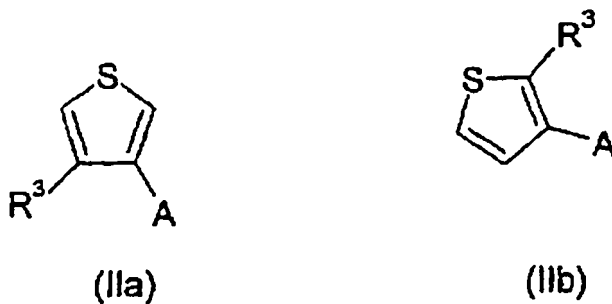
Preferiblemente, X es oxígeno.

Preferiblemente r es 0.

Cuando un compuesto de fórmula (I) es un N-óxido, entonces se prefiere que Het sea piridinilo sustituido con 1 a 3 grupos R⁴.

A lo largo de esta descripción, Me se utiliza para representar el grupo metilo. Análogamente, Et representa el grupo etilo.

Los tiofenos de fórmulas (IIa) y (IIb)



donde R³ es como se define arriba y A es NH₂, NHCH(O), alquilo-(C₁₋₄)C(=O)NH opcionalmente sustituido, alquilo (C₁₋₄)OC(=O)NH opcionalmente sustituido, halógeno o N=C(C₆H₅)₂ son útiles como compuestos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) donde R³ es SiMe₂Et, SiMe₂CHMe₂, SiMe₂CH₂CHMe₂, SiMe₂CH₂CMe₃, CH=CHSiMe₃, (CH₂)₂SiMe₃, (CH₂)₂SiMe₂Et, (CH₂)₂SiMe₂CHMe₂, (CH₂)₂SiMe₂CMe₃, (CH₂)₂SiMe₂CH₂CHMe₂, CHMeCH₂SiMe₃, CHMeCH₂SiMe₂Et, CH₂CHMeSiMe₃, CMe₂CH₂SiMe₃ o (CH₂)₃SiMe₃; y A es como se define arriba [con la condición de que A no es halógeno cuando R³ es SiMe₃] son nuevos y se prefieren como compuestos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) donde R³ es SiMe₃ y A es halógeno son ya conocidos.

Por esta razón, en otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIa)

o (IIb) donde R³ es **SiMe₃, SiMe₂Et, SiMe₂CHMe₂, SiMe₂CH₂CHMe₂, SiMe₂CH₂CMe₃, CH=CHSiMe₃, (CH₂)₂SiMe₃, (CH₂)₂SiMe₂Et, (CH₂)₂SiMe₂CHMe₂, (CH₂)₂SiMe₂CMe₃, (CH₂)₂SiMe₂CH₂CHMe₂, CHMeCH₂SiMe₃, CHMeCH₂SiMe₂Et, CH₂CHMeSiMe₃,**

CMe₂CH₂SiMe₃, (CH₂)₃SiMe₃ y A es NH₂, NHCH(O), alquilo (C₁₋₄)C(=O)NH opcionalmente sustituido, alquilo (C₁₋₄)OC(=O)NH opcionalmente sustituido, halógeno o N=C(C₆H₅)₂; con la salvedad de que A no es halógeno cuando R³ es SiMe₃.

Los compuestos de fórmula (I), (IIa) y (IIb) pueden existir como diferentes isómeros geométricos u ópticos, o en diferentes formas tautómeras. La invención abarca la totalidad de dichos isómeros y tautómeros y mezclas de los mismos en todas proporciones así como formas isotópicas tales como compuestos deuterados.

Los compuestos incluidos en las Tablas 1 a 28 siguientes ilustran compuestos particularmente preferidos de la invención, en los cuales R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, ejemplos de R⁴ como se define arriba.

ES 2 310 727 T3

La Tabla A representa la Tabla 1 (cuando A es 1), representa la Tabla 2 (cuando A es 2), representa la Tabla 3 (cuando A es 3) y representa la Tabla 4 (cuando A es 4).

TABLA A

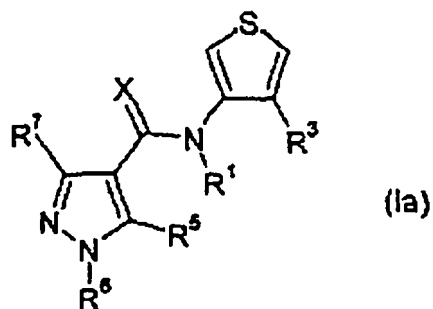
Compuesto No.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X
A.1	H	SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.2	H	SiMe ₃	H	Me	CF ₂ H	O
A.3	H	CH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.4	H	CH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	S
A.5	H	CH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₂ H	O
A.6	propargilo	CH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.7	H	CHMeSiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.8	H	CHMeSiMe ₃	H	Me	CF ₂ H	O
A.9	H	CHMeSiMe ₃	H	Me	CF ₃	S
A.10	propargilo	CHMeSiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.11	alenilo	CHMeSiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.12	COMe	CHMeSiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.13	H	CHMeSiMe ₃	F	Me	Me	O
A.14	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.15	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	S
A.16	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₂ H	O
A.17	propargilo	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.18	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	F	Me	Me	O
A.19	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	CH ₂ OMe	CF ₃	O
A.20	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	CH ₂ OMe	CF ₂ H	O
A.21	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.22	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	S
A.23	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	CH ₂ OMe	CF ₃	O
A.24	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₂ H	O
A.25	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₂ H	S
A.26	propargilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
A.27	alenilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O

A.28	propargilo	$\text{CHMeCH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.29	alenilo	$\text{CHMeCH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.30	H	$\text{CHMeCH}_2\text{SiMe}_3$	F	Me	Me	O
A.31	COMe	$\text{CHMeCH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.32	H	$(\text{CH}_2)_3\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.33	H	$\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{Et}$	H	Me	CF_3	O
A.34	H	$\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{Et}$	H	Me	CF_2H	O
A.35	H	$\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_3	O
A.36	H	$\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_2H	O
A.37	H	$\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{OMe}$	H	Me	CF_3	O
A.38	H	$\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{OMe}$	H	Me	CF_2H	O
A.39	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{OMe}$	H	Me	CF_3	O
A.40	H	$\text{CHMeSi}(\text{Me}_2)\text{OMe}$	H	Me	CF_3	O
A.41	H	$\text{CHMeSi}(\text{Me}_2)\text{OMe}$	H	Me	CF_2H	O
A.42	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{OMe}$	H	Me	CF_2H	O
A.43	H	$\text{C}(\text{Me})=\text{CHSiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.44	H	SiMe_3	H	Me	CH_2F	O
A.45	H	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CH_2F	O
A.46	H	$\text{CH}_2\text{CHMeSiMe}_3$	H	Me	CH_2F	O
A.47	H	$\text{CH}_2\text{CHMeSiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.48	H	$\text{CH}_2\text{CHMeSiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.49	H	$\text{CHMeCH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CH_2F	O
A.50	H	$\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.51	H	$\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.52	H	CHMeCHMeSiMe_3	H	Me	CF_2H	O
A.53	H	CHMeCHMeSiMe_3	H	Me	CF_3	O
A.54	H	$\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.55	H	$\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.56	H	$\text{CHMe}(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.57	H	$\text{CHMe}(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O

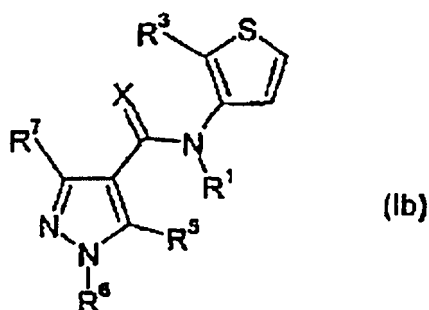
A.58	H	$(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{Me}_2)(\text{CH}_2)_2\text{Me}$	H	Me	CF_2H	O
A.59	H	$(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{Me}_2)(\text{CH}_2)_2\text{Me}$	H	Me	CF_3	O
A.60	H	$\text{CHMeCH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.61	H	$\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.62	H	$\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{Me}$	H	Me	CF_3	O
A.63	H	$(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{Me}$	H	Me	CF_3	O
A.64	H	$\text{CHMeCH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{Me}$	H	Me	CF_3	O
A.65	H	$(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_3	O
A.66	H	$\text{CHMeCH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_3	O
A.67	H	$\text{CHMeCH}_2\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_3	O
A.68	H	$\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{Me}$	H	Me	CF_2H	O
A.69	H	$\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{Me}$	H	Me	CF_3	O
A.70	H	$\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_3	O
A.71	H	$\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_2H	O
A.72	H	$\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_2H	O
A.73	H	$\text{Si}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{CHMe}_2$	H	Me	CF_3	O
A.74	H	$\text{C}:\text{CCH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.75	proparilo	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.76	aleno	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.77	aleno	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.78	H	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2Cl	O
A.79	H	$(\text{CH}_2)_3\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.80	H	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	Br	Me	CF_3	O
A.81	H	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	Cl	Me	CF_3	O
A.82	H	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	Me	O
A.83	H	$\text{C}:\text{CSiMe}_3$	H	Me	CF_3	O
A.84	H	$\text{C}:\text{CSiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.85	CHO	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_2H	O
A.86	CHO	$(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$	H	Me	CF_3	O

ES 2 310 727 T3

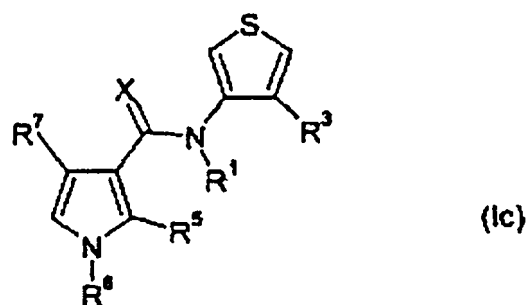
1. La Tabla 1 proporciona 86 compuestos de fórmula (Ia) donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y X son como se define en la Tabla



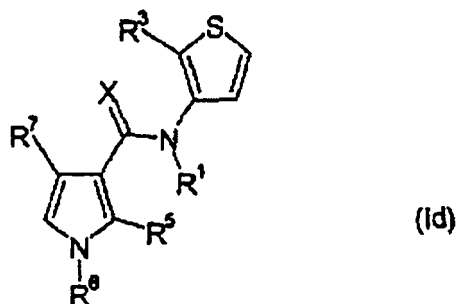
2. La Tabla 2 proporciona 86 compuestos de fórmula (Ib) donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y X son como se define en la Tabla



3. La Tabla 3 proporciona 86 compuestos de fórmula (Ic) donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y X son como se define en la Tabla



4. La Tabla 4 proporciona 86 compuestos de fórmula (Id) donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y X son como se define en la Tabla



ES 2 310 727 T3

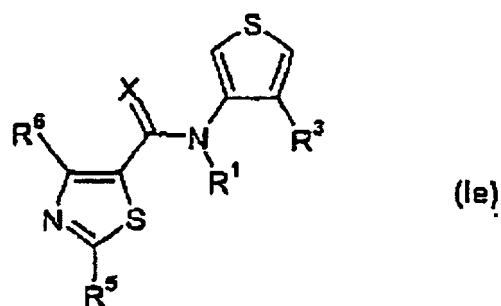
La Tabla B representa la Tabla 5 (cuando B es 5), representa la Tabla 6 (cuando B es 6), representa la Tabla 7 (cuando B es 7) y representa la Tabla 8 (cuando B es 8).

TABLA B

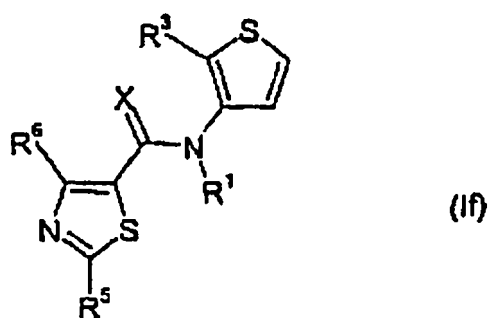
Compuesto No.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	X
B.1	H	SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.2	H	SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.3	H	CH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.4	H	CH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	S
B.5	H	CH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.6	propargilo	CH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.7	H	CHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.8	H	CHMeSiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.9	H	CHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	S
B.10	propargilo	CHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.11	alenilo	CHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.12	COMe	CHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.13	H	CHMeSiMe ₃	Me	Me	O
B.14	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.15	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	S
B.16	H'	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.17	propargilo	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.18	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	Me	O
B.19	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	CF ₃	CF ₃	O
B.20	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.21	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	S
B.22	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.23	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	S
B.24	propargilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.25	propargilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O

B.26	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	O
B.27	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	CF ₃	CF ₃	O
B.28	COMe	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.29	H	(CH ₂) ₃ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.30	H	(CH ₂) ₃ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.31	H	CH ₂ Si(Me ₂)Et	Me	CF ₃	O
B.32	H	CH ₂ Si(Me ₂)Et	Me	CF ₂ H	O
B.33	H	CH ₂ Si(Me ₂)CHMe ₂	Me	CF ₃	O
B.34	H	CH ₂ Si(Me ₂)CHMe ₂	Me	CF ₂ H	O
B.35	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.36	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.37	H	CMe ₂ CH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.38	H	CMe ₂ CH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.39	H	CHMeCHMeSiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.40	H	CHMeCHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.41	H	CH ₂ CMe ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.42	H	CH ₂ CMe ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.43	H	CHMe(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	O
B.44	H	CHMe(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	O
B.45	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	CH ₂ OMe	CH ₂ Me	O
B.46	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	CH ₂ OCH ₂ Me	CH ₂ Me	O
B.47	H	SiMe ₂ CH ₂ CHMe ₂	Me	CF ₃	O

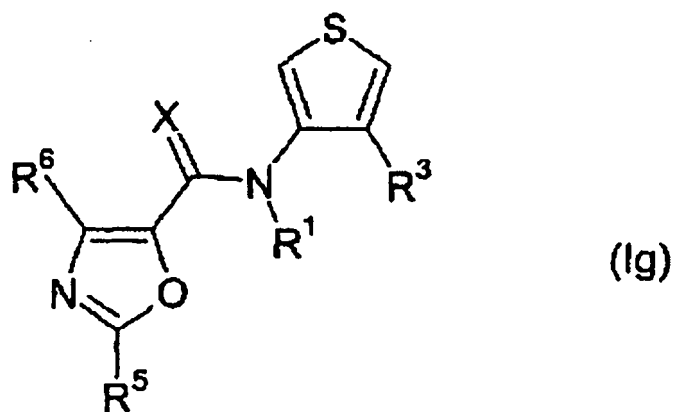
La Tabla 5 proporciona 47 compuestos de la fórmula (Ie) donde R¹, R³, R⁵, R⁶ y X son como se define en la Tabla



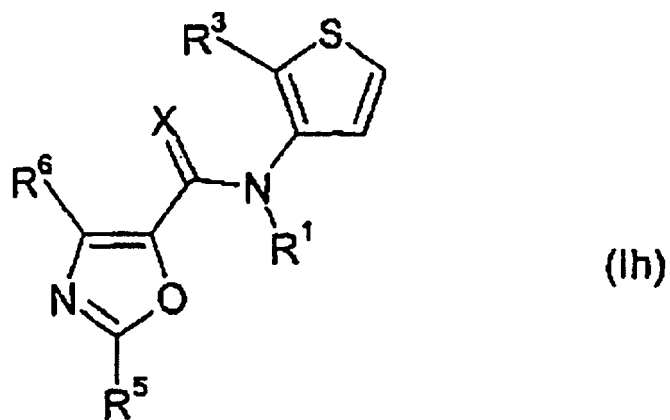
La Tabla 6 proporciona 47 compuestos de la fórmula (If) donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 y X son como se define en la Tabla 6.



La Tabla 7 proporciona 47 compuestos de la fórmula (Ig) donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 y X son como se define en la Tabla 7.



La Tabla 8 proporciona 47 compuestos de la fórmula (Ih) donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 y X son como se define en la Tabla 8.

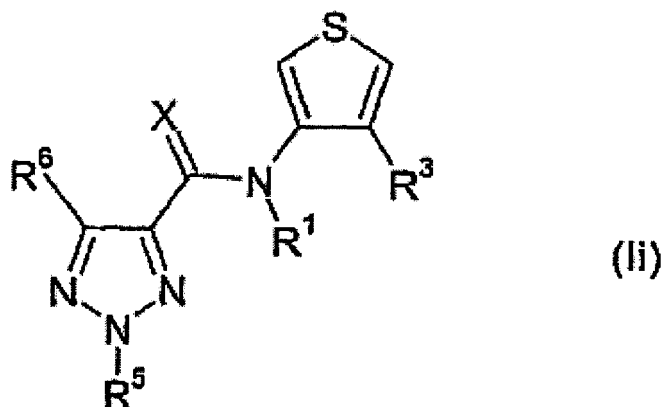


La Tabla BB representa la Tabla 9 (cuando BB es 9) y representa la Tabla 10 (cuando BB es 10).

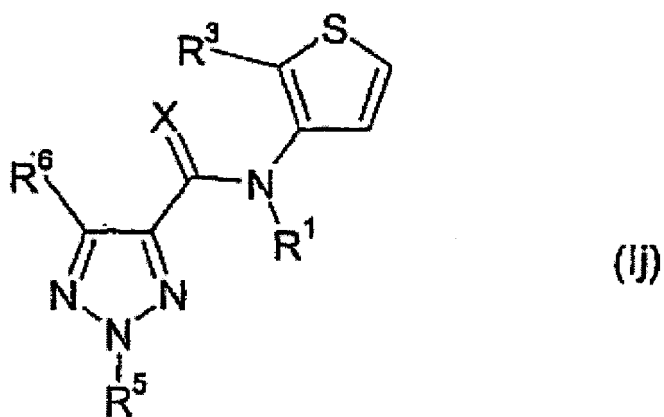
TABLA BB

Compuesto No.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	X
BB.1	H	CH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	S
BB.2	H	CHMeSiMe ₃	Me	CF ₃	S
BB.3	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	S
BB.4	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₃	S
BB.5	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	CF ₂ H	S

La Tabla 9 proporciona 5 compuestos de la fórmula (Ii) donde R¹, R³, R⁵, R⁶ y X son como se define en la Tabla 9.



La Tabla 10 proporciona 5 compuestos de la fórmula (Ij) donde R¹, R³, R⁵, R⁶ y X son como se define en la Tabla 10.



ES 2 310 727 T3

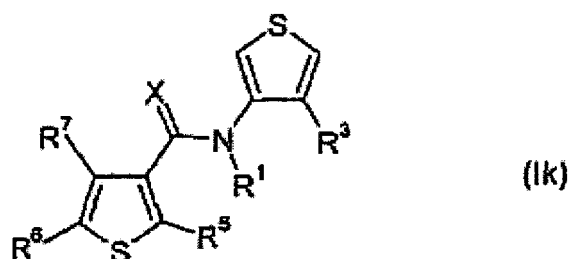
La Tabla C representa la Tabla 11 (cuando C es 11), representa la Tabla 12 (cuando C es 12), representa la Tabla 13 (cuando C es 13), representa la Tabla 14 (cuando C es 14).

TABLA C

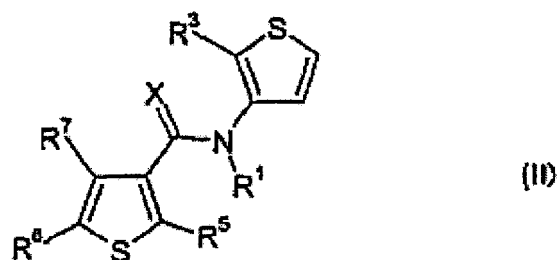
Compuesto No.	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X
C.1	H	SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.2	H	SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.3	H	CH ₂ SiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.4	H	CH ₂ SiMe ₃	Me	Me	CF ₃	O
C.5	H	CH ₂ SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.6	propargilo	CH ₂ SiMe ₃	Me	Me	CF ₃	O
C.7	H	CHMeSiMe ₃	Me	Me	CF ₃	O
C.8	H	CHMeSiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.9	H	CHMeSiMe ₃	Me	Me	Me	S
C.10	propargilo	CHMeSiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.11	alenilo	CHMeSiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.12	COMe	CHMeSiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.13	H	CHMeSiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.14	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	Me	CF ₃	O
C.15	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	H	CF ₃	O
C.16	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	H	CF ₃	S
C.17	propargilo	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	H	CF ₃	O
C.18	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.19	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	H	CF ₃	O
C.20	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	H	CF ₃	S
C.21	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.22	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
C.23	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.24	COMe	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.25	propargilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.26	alenilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	H	O
C.27	propargilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	Me	O

C.28	alenilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.29	COMe	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.30	COEt	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.31	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	H	H	CF ₃	O
C.32	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	H	H	CF ₃	S
C.33	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	Me	Me	Me	O
C.34	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	H	Me	CF ₃	O
C.35	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	Me	Me	H	O

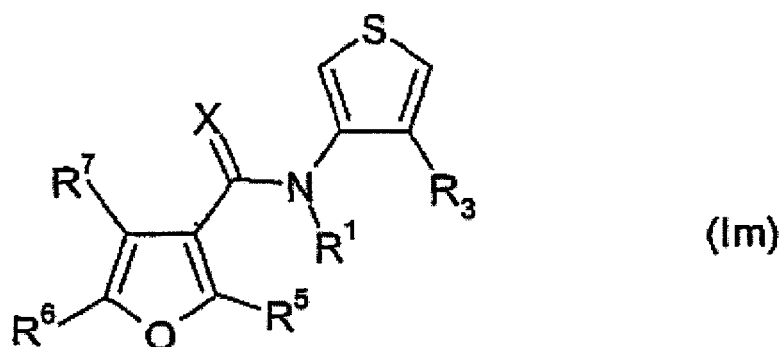
La Tabla 11 proporciona 35 compuestos de la fórmula (Ik) donde R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ y X son como se define en la Tabla 11.



La Tabla 12 proporciona 35 compuestos de la fórmula (Il) donde R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ y X son como se define en la Tabla 12.

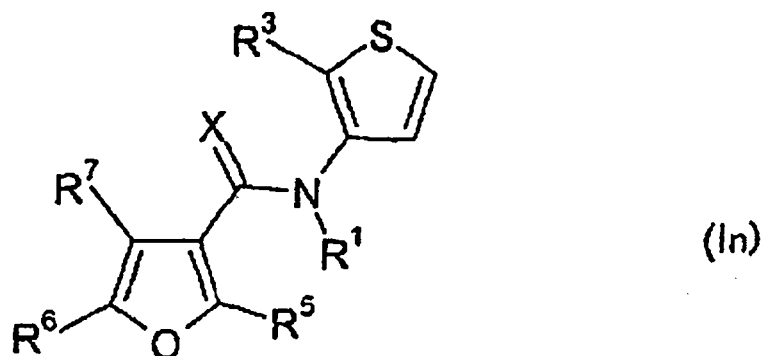


La Tabla 13 proporciona 35 compuestos de la fórmula (Im) donde R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ y X son como se define en la Tabla 13.



ES 2 310 727 T3

La Tabla 14 proporciona 35 compuestos de la fórmula (In) donde R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ y X son como se define en la Tabla 14.



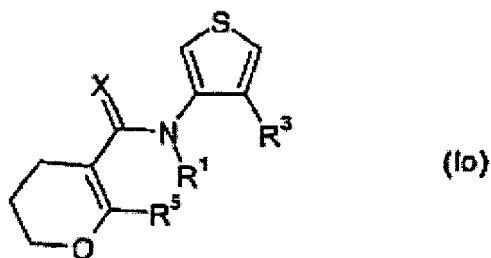
La Tabla D representa la Tabla 15 (cuando D es 15), representa la Tabla 16 (cuando D es 16), representa la Tabla 17 (cuando D es 17), y representa la Tabla 18 (cuando D es 18).

TABLA D

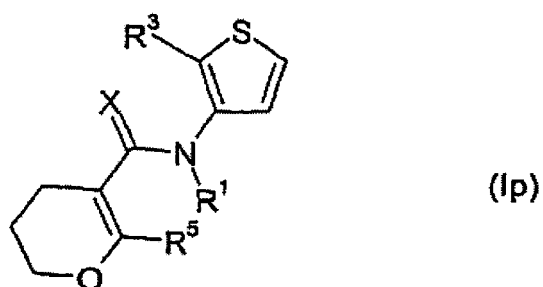
Compuesto No.	D.	R ¹	R ³	R ⁵	X ¹⁰
D.1		H	SiMe ₃	Me	O
D.2		H	SiMe ₃	CF ₃	O
D.3		H	CH ₂ SiMe ₃	Me	O
D.4		H	CH ₂ SiMe ₃	CF ₃	S
D.5		COMe	CH ₂ SiMe ₃	Me	O
D.6		propargilo 1	CH ₂ SiMe ₃	Me	O
D.7		H	CHMeSiMe ₃	Me	O
D.8		H	CHMeSiMe ₃	CF ₃	O
D.9		H	CHMeSiMe ₃	CF ₃	S
D.10		propargilo 1	CHMeSiMe ₃	Me	O
D.11		alenilo	CHMeSiMe ₃	Me	O
D.12		COMe	CHMeSiMe ₃	Me	O
D.13		propargilo	CHMeSiMe ₃	CF ₃	O
D.14		H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	O
D.15		H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	CF ₃	O
D.16		H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	CF ₃	S
D.17		propargilo 1	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Me	O

D.18	COMe	$(CH_2)_2SiMe_3$	Me	O
D.19	H	$CHMeCH_2SiMe_3$	Me	O
D.20	H	$CHMeCH_2SiMe_3$	CF_3	O
D.21	H	$CHMeCH_2SiMe_3$	CF_3	S
D.22	propargilo	$CHMeCH_2SiMe_3$	Me	O
D.23	alenilo	$CHMeCH_2SiMe_3$	Me	O
D.24	COMe	$CHMeCH_2SiMe_3$	Me	O
D.25	propargilo	$CHMeCH_2SiMe_3$	CF_3	O
D.26	alenilo	$CHMeCH_2SiMe_3$	CF_3	O
D.27	COMe	$CHMeCH_2SiMe_3$	CF_3	O
D.28	alenilo	$CHMeCH_2SiMe_3$	Me	O
D.29	H	$(CH_2)_3SiMe_3$	Me	O
D.30	H	$(CH_2)_3SiMe_3$	CF_3	O
D.31	H	$CH_2CHMeSiMe_3$	Me	O
D.32	H	$CH_2CHMeSiMe_3$	CF_3	O

La Tabla 15 proporciona 32 compuestos de la fórmula (Io) donde R^1 , R^3 , R^5 y X son como se define en la Tabla 15.

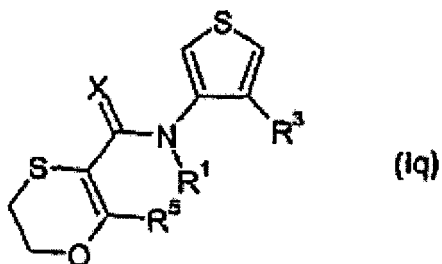


La Tabla 16 proporciona 32 compuestos de la fórmula (Ip) donde R^1 , R^3 , R^5 y X son como se define en la Tabla 16.

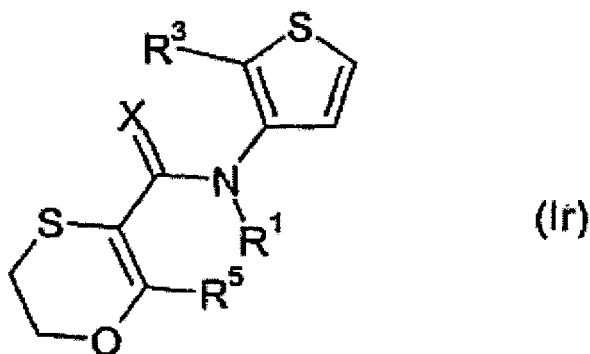


ES 2 310 727 T3

La Tabla 17 proporciona 32 compuestos de la fórmula (Iq) donde R¹, R³, R⁵ y X son como se define en la Tabla 17.



La Tabla 18 proporciona 32 compuestos de la fórmula (Ir) donde R¹, R³, R⁵ y X son como se define en la Tabla 18.



La Tabla E representa la Tabla 19 (cuando E es 19), representa la Tabla 20 (cuando E es 20), representa la Tabla 21 (cuando E es 21), representa la Tabla 22 (cuando E es 22), representa la tabla 23 (cuando E es 23) y representa la Tabla 24 (cuando E es 24).

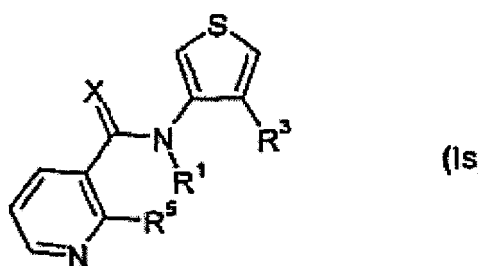
TABLA E

Compuesto No.	R ¹	R ³	R ⁵	X
E.1	H	SiMe ₃	Cl	O
E.2	H	SiMe ₃	CF ₃	O
E.3	H	CH ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.4	H	CH ₂ SiMe ₃	Br	O
E.5	H	CH ₂ SiMe ₃	CF ₃	O
E.6	propargilo	CH ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.7	H	CHMeSiMe ₃	Cl	O

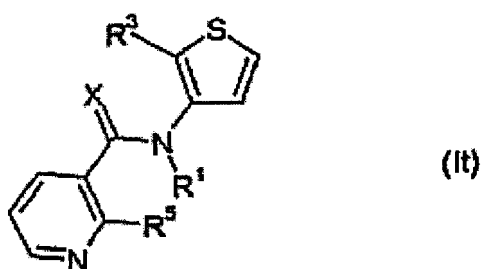
E.8	H	CHMeSiMe ₃	Br	O
E.9	H	CHMeSiMe ₃	CF ₃	O
E.10	propargilo	CHMeSiMe ₃	Cl	O
E.11	alenilo	CHMeSiMe ₃	Cl	O
E.12	COMe	CHMeSiMe ₃	Cl	O
E.13	H	CHMeSiMe ₃	Cl	S
E.14	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.15	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Br	O
E.16	H	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	CF ₃	O
E.17	propargilo	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.18	COMe	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.19	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.20	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Cl	S
E.21	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Br	O
E.22	H	CHMeCH ₂ SiMe ₃	CF ₃	O
E.23	propargilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.24	alenilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.25	COMe	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.26	propargilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Br	O
E.27	alenilo	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Br	O
E.28	COMe	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Br	O
E.29	COCH ₂ OMe	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Cl	O
E.30	COCH ₂ OMe	CHMeCH ₂ SiMe ₃	CF ₃	O
E.31	H	(CH ₂) ₃ SiMe ₃	Cl	O
E.32	H	(CH ₂) ₃ SiMe ₃	Br	O
E.33	H	(CH ₂) ₃ SiMe ₃	CF ₃	O
E.34	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	CF ₃	O
E.35	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	Cl	O
E.36	H	CH ₂ CHMeSiMe ₃	Br	O
E.37	H	SiMe ₂ CH ₂ Me	CF ₃	O

E.38	H	SiMe ₂ CH ₂ Me	Cl	O
E.39	H	SiMe ₂ CH ₂ Me	Br	O
E.40	H	SiMe ₂ CHMe ₂	CF ₃	O
E.41	H	SiMe ₂ CHMe ₂	Cl	O
E.42	H	SiMe ₂ CHMe ₂	Br	O
E.43	H	SiMe ₂ CH ₂ CH ₂ Me	CF ₃	O
E.44	H	SiMe ₂ CH ₂ CH ₂ Me	Cl	O
E.45	H	SiMe ₂ CH ₂ CH ₂ Me	Br	O

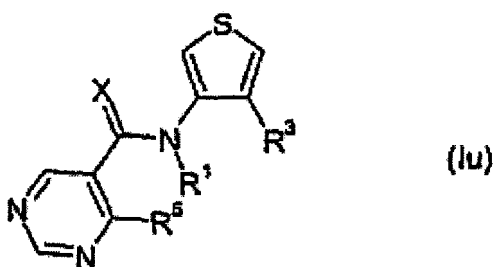
La Tabla 19 proporciona 45 compuestos de la fórmula (Is) donde R¹, R³, R⁵ y X son como se define en la Tabla 19.



La Tabla 20 proporciona 45 compuestos de la fórmula (It) donde R¹, R³, R⁵ y X son como se define en la Tabla 20.

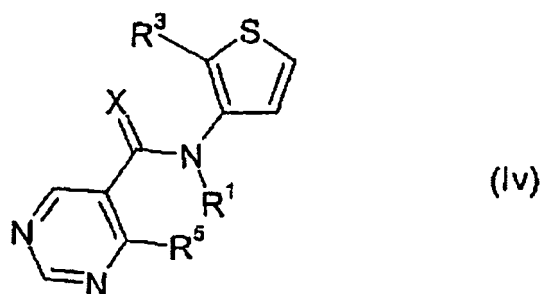


La Tabla 21 proporciona 45 compuestos de la fórmula (Iu) donde R¹, R³, R⁵ y X son como se define en la Tabla 21.

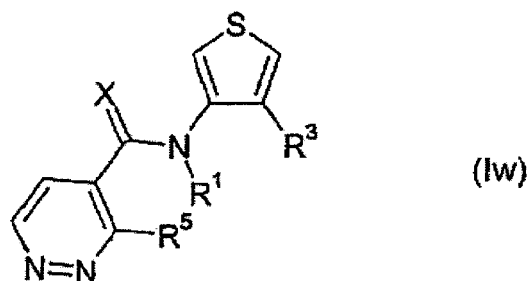


ES 2 310 727 T3

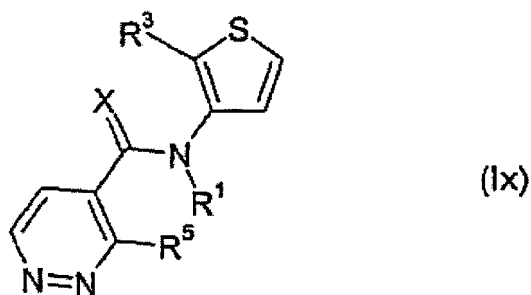
La Tabla 22 proporciona 45 compuestos de la fórmula (Iv) donde R^1 , R^3 , R^5 y X son como se define en la Tabla 22.



La Tabla 23 proporciona 45 compuestos de la fórmula (Iw) donde R^1 , R^3 , R^5 y X son como se define en la Tabla 23.



La Tabla 24 proporciona 45 compuestos de la fórmula (Ix) donde R^1 , R^3 , R^5 y X son como se define en la Tabla 24.



La Tabla 25 proporciona 10 compuestos de la fórmula (Iy) donde R^7 y $(R^2)_r$ son como se define en la Tabla 25.

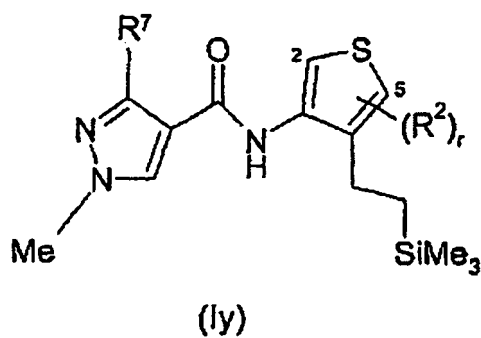


TABLA 25

Compuesto Número	R^7	$(R^2)_r$
25.1	CF_3	2-Cl
25.2	CF_3	5-Cl
25.3	CF_3	2-Br
25.4	CF_3	5-Br
25.5	CF_2H	2-Cl
25.6	CF_2H	5-Cl
25.7	CF_2H	2-Br
25.8	CF_2H	5-Br
25.9	CF_3	2-Cl,5-Cl
25.10	CF_2H	2-Cl,5-Cl

La Tabla 26 proporciona 10 compuestos de la fórmula (Iz) donde R^7 y $(R^2)_r$ son como se define en la Tabla 26.

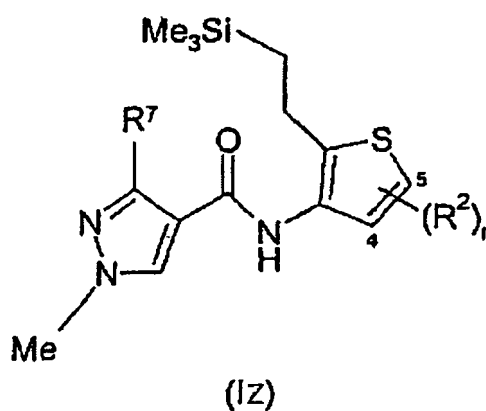


TABLA 26

Compuesto Número	R^7	$(R^2)_r$
26.1	CF_3	4-Cl
26.2	CF_3	5-Cl
26.3	CF_3	4-Br
26.4	CF_3	5-Br

26.5	CF ₃	4-Cl,5-Cl
26.6	CF ₂ H	4-Cl
26.7	CF ₂ H	5-Cl
26.8	CF ₂ H	4-Br
26.9	CF ₂ H	5-Br
26.10	CF ₂ H	4-Cl,5-Cl

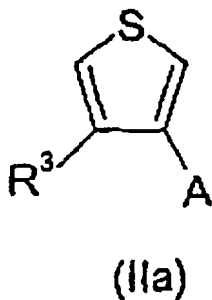
La Tabla G representa la Tabla 27 (cuando G es 27), y representa la Tabla 28 (cuando G es 28).

TABLA G

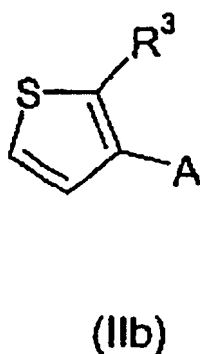
Compuesto Número	R ³	A
G.1	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	NH ₂
G.2	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	NHCHO
G.3	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	NHCOOC(CH ₃) ₃
G.4	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	Br
G.5	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	N=C(C ₆ H ₅) ₂
G.6	(CH ₂) ₂ SiMe ₃	NHCOC(CH ₃) ₃
G.7	CHMeCH ₂ SiMe ₃	NH ₂
G.8	CHMeCH ₂ SiMe ₃	NHCHO
G.9	CHMeCH ₂ SiMe ₃	NHCOOC(CH ₃) ₃
G.10	CHMeCH ₂ SiMe ₃	Br
G.11	CHMeCH ₂ SiMe ₃	N=C(C ₆ H ₅) ₂
G.12	CHMeCH ₂ SiMe ₃	NHCOC(CH ₃) ₃
G.13	SiMe ₃	NHCHO
G.14	SiMe ₂ CH ₂ CHMe ₂	NHCHO

ES 2 310 727 T3

La Tabla 27 proporciona 14 compuestos de la fórmula (IIa) donde R^3 y A son como se define en la Tabla 27.



La Tabla 28 proporciona 14 compuestos de la fórmula (IIb) donde R^3 y A son como se define en la Tabla 28.



A lo largo de esta descripción, las temperaturas se dan en grados Celsius; “NMR” significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS significa espectro de masas; y “%” es porcentaje en peso, a no ser que las concentraciones correspondientes se indiquen en otras unidades.

A lo largo de esta descripción se utilizan las abreviaturas siguientes:

p.f. =	punto de fusión	p.e. =	punto de ebullición
s =	singulete	br =	ancho
d =	doblete	dd =	doblete de dobletes
t =	triplete	q =	cuartete
e =	multiplete	ppm	partes por millón
qd =	cuartete de dobletes	sext =	sextete

La Tabla 29 muestra el punto de fusión seleccionado, datos NMR seleccionados, todos ellos con $CDCl_3$ como disolvente (a no ser que se indique otra cosa; si está presente una mezcla de disolventes, esto se indica, por ejemplo, como $(CDCl_3/d_6-DMSO)$) y señales características del espectro de masas (no se hace intento alguno de exponer todos los datos caracterizantes en todos los casos) para los compuestos de las Tablas 1 a 28.

TABLA 29

Compuesto Número	Datos ¹ H-NMR:(ppm/multiplicidad/número de Hs) o señal del espectro de masas	p.f./(°C)
1.14		140-142
1.16		145-147
2.1		121-124
2.2		85-88
2.14		109-111
2.16		140-142
2.72		57-59
2.73		70-71
2.75		80-83
2.76		74-76
2.84		130-133
2.85	(M ⁺ + Cl) : 420	
6.1		88-92
6.14		74-77
6.47	(M ⁺ + H) : 407	
20.1	0.4 (s,9); 7.45 (m,1); 7.6 (d,1); 7.8 (d,1); 8.2 (br,1); 8.25 (m,1); 8.6 (m,1).	
20.14		106-110
27.2	(M ⁺ -1) : 226	
27.4	0.0(s,9); 0.8(m,2); 2.6(m,2); 6.9(d,1); 7.2(d,1)	126-128
28.1	0.05(s,9); 0.85(m,2); 2.6(m,2); 3.3(br.s,2); 6.6(d,1); 6.9(d,1)	
28.2		52-53
28.3	0.0(s,9); 0.9(m,2); 1.4(s,9); 2.6(m,2); 6.0(br.s,1); 7.0(m,2)	

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse conforme a los esquemas de reacción siguientes, en los cuales, a no ser que se indique otra cosa, la definición de cada variable es como se ha definido arriba para un compuesto de fórmula (I).

Existen varios métodos alternativos para preparar un compuesto de fórmula (I).

Método A

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) [en las cuales A es NH₂, NHCH(O), alquilo (C₁₋₄)C(=O)NH opcionalmente sustituido o alquilo (C₁₋₄)OC(=O)NH opcionalmente sustituido] con un compuesto de fórmula Het-C(=O)OR' [donde R' es alquilo C₁₋₅] en presencia de una base fuerte [por ejemplo NaH o hexametildisilazano sódico], en un disolvente polar seco [preferiblemente THF] y a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente [preferiblemente a la temperatura ambiente]. El artículo publicado por J. Wang *et al* [Synlett 2001, 1485] proporciona detalles de preparaciones análogas. Cuando A es NH-CH(O), alquilo (C₁₋₄)C(=O)NH opcionalmente sustituido o alquilo (C₁₋₄)OC(=O)NH opcionalmente sustituido; y se desea un compuesto de fórmula (I) en la cual R¹ es H, entonces debe seguir la hidrólisis de acuerdo con el método E expuesto más adelante.

Método B

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) [donde A es como se define arriba en el Método A] con un compuesto de fórmula Het-C(=O)R'' [donde R'' es OH o un grupo lábil, tal como Cl, Br, F u OC(=O) alquilo C₁₋₄] en un disolvente orgánico inerte [tal como acetato de etilo, diclorometano, dioxano, THF o DMF] y a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente [preferiblemente a la temperatura ambiente]. Si R'' es OH, entonces la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente activador [por ejemplo BOP-Cl] y dos equivalentes de una base [tal como una amina terciaria, un carbonato inorgánico o un hidrogenocarbonato]. Alternativamente, si R'' es un grupo lábil, entonces la reacción se lleva a cabo en presencia de al menos

un equivalente de base [por ejemplo piridina, una amina terciaria, un carbonato inorgánico o un hidrogenocarbonato; se utiliza una base más fuerte, tal como NaH o hexametildisilazano sódico cuando A es NHCH(O), alquilo (C₁₋₄) C(=O)NH opcionalmente sustituido o alquilo (C₁₋₄)OC(=O)NH opcionalmente sustituido]. Si se desea un compuesto de fórmula (I) en la cual R¹ es H, entonces debe seguir una hidrólisis de acuerdo con el método E.

Método C

Un compuesto de fórmula (I) [donde R¹ es como se define arriba pero no es hidrógeno] puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) [donde R¹ es hidrógeno] con un compuesto de fórmula R¹-L¹ [donde R¹ es como se define arriba pero no es hidrógeno; y L¹ es un grupo lábil, tal como Cl, Br, I, un sulfonato (por ejemplo un mesilato o un tosilato) u OC(O)-alquilo C₁₋₄] en un disolvente [tal como un disolvente halogenado (por ejemplo diclorometano), un éter, acetato de etilo, DMF o incluso agua (como una mezcla bifásica, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfonato de tetrabutilamonio)] y en presencia de una base [tal como una amina terciaria, un carbonato alcalino, un bicarbonato alcalino, un hidróxido alcalino o NaH; aunque cuando L¹ es O(CO)-alquilo C₁₋₄ entonces es posible el calentamiento simple sin base].

Método D

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) [donde A es halógeno, preferiblemente bromo o yodo] con un compuesto de fórmula Het-C(=O)NH₂ en presencia de un compuesto de Cu(I) y un disolvente aprótico [tal como un éter cíclico, por ejemplo dioxano] a una temperatura elevada y preferiblemente a reflujo. Se prefiere utilizar Cu(I) en una proporción de 2% a 100% mol/mol, con relación al compuesto de fórmula (IIb), en presencia de una 1,2-diamina (tal como 1,2-diamino-ciclohexano o etileno-diamina) como una sustancia formadora de ligandos y al menos un equivalente de una base (tal como un carbonato alcalino o un fosfato alcalino). El artículo publicado por A. Klapars *et al.* J. Am. Chem. Soc. 123, 7727 (2001) proporciona detalles de preparaciones análogas.

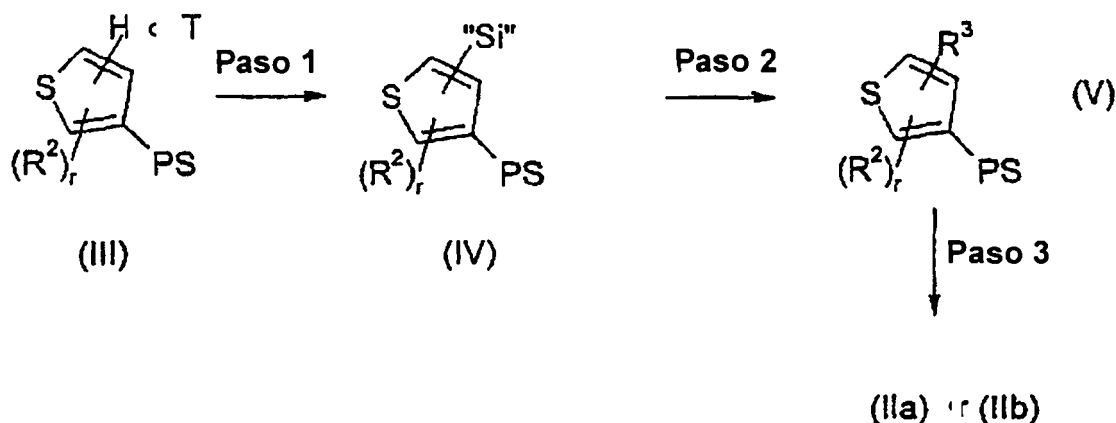
Método E

Un compuesto de fórmula (I) [donde R¹ es H] puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (I) [donde R¹ es como se define arriba, pero no es H] por hidrólisis ácida o alcalina. Para este propósito, el compuesto se trata con un ácido o una base acuosa(a), por ejemplo HCl, HBr o un hidróxido orgánico [tal como hidróxido de sodio, potasio, calcio o bario] (sic) en un disolvente apropiado que es preferiblemente miscible con el agua [por ejemplo THF, dioxano, un alcohol inferior o agua propiamente dicha] a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Método F

Un compuesto de fórmula (I) [donde R¹ es H] puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) [donde A es N=C(C₆H₅)₂] por conversión de A en NH₂, por ejemplo de acuerdo con métodos descritos por J. Ahman *et al.* Tetrahedron Letters 38, 6363 (1997) y procediendo de acuerdo con el Método A o el Método B, preferiblemente sin aislamiento o purificación de los compuestos intermedios:

Algunos compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) son ya conocidos; nuevos compuestos de fórmula (IIa) o (IIb) pueden prepararse de acuerdo con las estrategias de síntesis siguientes que se representan en el esquema que sigue y se describen más adelante:



Paso 1: Partiendo de un precursor adecuado de fórmula (III) que lleva un sustituyente precursor PS [que es una función amino protegida o libre, un sustituyente que puede convertirse en NH_2 en una etapa posterior de la síntesis o un grupo precursor para A como se define arriba] y, opcionalmente, un sustituyente T [que es convertible en “Si”, un sustituyente que contiene silicio que, o bien es R^3 como se ha definido arriba, o es un precursor de dicho R^3] se introduce una funcionalidad apropiada que contiene Si (“Si”) en la posición orto para dar un compuesto de fórmula (IV).

Paso 2: En caso necesario, el grupo “Si” introducido se manipula ulteriormente para formar el sustituyente R^3 deseado en un compuesto de fórmula (V).

Paso 3: Desprotección en caso necesario o conversión del subsiguiente precursor para dar el sustituyente A, dando un compuesto un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb).

Los pasos 2 y 3 pueden llevarse a cabo también en orden inverso.

Ejemplos de grupos protectores para la funcionalidad NH_2 son formilo, acilo, haloacilo, trialkilsililo, bencilo (sustituido) y alcoxicarbonilo. Una lista más completa de métodos para protección y desprotección de aminas aromáticas y heteroaromáticas que son útiles en el contexto de la presente invención puede encontrarse en T.W. Green y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, p. 503-614 (Wiley 1999).

Ejemplos para sustituyentes precursores PS son nitro y azido [los dos cuales pueden convertirse en NH_2 por reducción o hidrogenación], carboxilo y derivados de carboxi [que pueden sufrir transposiciones para formar isocianatos, por ejemplo por degradación de Curtius, Schmidt o Hofmann] y haluros y triflatos [que pueden convertirse en NH_2 en forma protegida o desprotegida por la vía de reacciones de aminación catalizadas por paladio que se conocen actualmente bajo el nombre de reacción de “Buchwald Hartwig”, véase por ejemplo J. Ahman *et al.* *Tetrahedron Letters* 38,6363 (1997) y X. Huang *et al.*, *Org. Lett.* 3, 3417 (2001) y las referencias citadas en dicho lugar].

Listas más completas para sustituyentes precursores útiles para NH_2 pueden encontrarse en Rodd's Chemistry of Carbon Compounds IIIB y sus suplementos (Elsevier 1974, 1981 y 1995) y en Compendium of Organic Synthetic Methods Vols. 1-9, capítulo 7 (Wiley 1971-2000).

Para la introducción de funcionalidades que contienen Si en derivados de tienilo (paso 1) están accesibles una gran variedad de métodos de síntesis. El químico experto en la técnica entenderá que, de acuerdo con la metodología seleccionada para el paso 1, pueden utilizarse grupos T diferentes. Ejemplos de sustituyentes T útiles son halógenos (tales como Cl, Br e I), sulfonatos (tales como triflatos, tosيلات y mesilatos), fosfatos, alquilo C_{1-4} , alquienilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} .

La manipulación de grupos funcionales que contienen Si (paso 2) es ampliamente conocida en la bibliografía. Revisiones recientes pueden encontrarse en *The Chemistry of Organosilicon Compounds*, Vols. 1-3, S. Patay, Z. Rappaport y Y. Apeloig, compiladores, Wiley, 1989, 1998, 2001, y en *Houben-Weyl Science of Synthesis, Organometallics Vol. 4*, I. Fleming compilador, G. Thieme 2002. Ejemplos de manipulaciones que son especialmente relevantes para la presente invención son la hidrogenación o reducción de enlaces dobles o triples (o ambos) en el grupo que contiene Si (véase el Ejemplo 3, paso B más adelante), y manipulación de grupos funcionales en el átomo de silicio (por ejemplo conversión de halógenos en grupos alquilo o alcoxi).

Ejemplos de la bibliografía que ilustran algunos de los métodos que pueden utilizarse con modificación apropiada del paso 1 en el esquema de reacción anterior y que son por tanto especialmente relevantes para la preparación de compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) incluyen *Tetrahedron* 57, 5339 (2001), *Tetrahedron* 56, 2985 (2000); *Tetrahedron* 46, 2632 y 2632 (1990); W094/12505; *J.Org.Chem.* 64, 2471 (1999); *J.Org.Chem.* 55, 2993 (1990); *J.Org.Chem.* 51, 5286 (1986); US 4777262; *Zh.Obschei Khimi*, 52, 2767 (1982); *Chemica Scripta* 18, 192 (1981); *J.Med.Chem.* 45, 3022 (2002); A.R.M.Allison *et al.*, *Tetrahedron Letters* 35, 4425 (1994); *Tetrahedron Letters* 25, 81 y 83 (1984); *Tetrahedron Letters* 30, 3735 (1989); *Chemistry Letters* 2001, 386; *Chemistry Letters* 1990, 2175 y las referencias citadas en dichos lugares.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora los nuevos compuestos de fórmula (I) tienen, para propósitos prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para protección de las plantas contra enfermedades que están causadas por hongos así como por bacterias y virus.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el sector agrícola y campos afines de utilización como ingredientes activos para represión de las plagas de las plantas. Los nuevos compuestos se distinguen por una actividad excelente a tasas de aplicación bajas, por ser bien tolerados por las plantas y por ser ambientalmente seguros. Los mismos tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles, y se utilizan para protección de numerosas plantas cultivadas. Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse para inhibir o destruir las plagas que ocurren en las plantas o partes de las plantas (fruto, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cosechas de plantas útiles, protegiendo al mismo tiempo también aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, por ejemplo, contra microorganismos fitopatógenos. Es asimismo posible utilizar los compuestos de fórmula (I) como agentes de fertilización para el tratamiento del material de propagación de las plantas, en particular de las semillas (fruto, tubérculos, granos) y esquejes de plantas (por ejemplo arroz), para la protección contra infecciones fúngicas así como contra hongos fitopatógenos que existen en el suelo.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse para reprimir los hongos en áreas afines, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, con inclusión de la madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos, en la gestión de la sanidad, etc.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) son, por ejemplo, eficaces contra los hongos fitopatógenos de las clases siguientes: Hongos imperfectos (por ejemplo *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* y *Alternaria*) y Basidiomicetos (por ejemplo *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Adicionalmente, aquéllos son eficaces también contra las clases Ascomicetos (por ejemplo *Venturia* y *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) y la clase Oomicetos (por ejemplo *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Se ha observado una actividad notable contra el mildiu pulverulento (*Erysiphe spp.*). Adicionalmente, los nuevos compuestos de fórmula (I) son eficaces contra bacterias y virus fitopatógenos (por ejemplo contra *Xanthomonas spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Erwinia amylovora* así como contra el virus del mosaico del tabaco).

- 15 Dentro del alcance de la presente invención, cosechas diana a proteger comprenden típicamente las especies de plantas siguientes: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies afines); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomos, drupas y frutos blandos (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras); plantas leguminosas (judías, lentejas, guisantes, soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, amapola, olivos, girasoles, cocoteros, plantas de aceite de ricino, granos de cacao, cacahuètes); plantas cucurbitáceas (calabacines, pepinos, melones); plantas de fibra (algodón, lino, cáñamo, yute), frutos cítricos (naranjas, limones, pomelo, mandarinas); hortalizas (espinaca, lechuga, espárrago(s), coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimientos); lauráceas (aguacate, canelo, alcanfor) o plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimiento, vides, lúpulos, plátanos y plantas de caucho natural, así como plantas ornamentales.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) se utilizan en forma no modificada o, preferiblemente, junto con los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación. A este fin, aquéllos se formulan convenientemente de manera conocida para dar concentrados emulsionables, pastas susceptibles de recubrimiento, soluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluídas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados, y también encapsulaciones, por ejemplo, en sustancias polímeras. Con respecto al tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos propuestos y las circunstancias prevalecientes. Las composiciones pueden contener también adyuvantes adicionales tales como estabilizadores, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglomerantes o adherentes así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

- 35 Los vehículos y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en la tecnología de la formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, espesantes, aglomerantes o fertilizantes. Tales vehículos se describen por ejemplo en WO 97/33890.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) se utilizan normalmente en la forma de composiciones y pueden aplicarse al área de la cosecha o a la planta a tratar, simultáneamente o en sucesión con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, por ejemplo, fertilizantes o donantes de micronutrientes u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de las plantas. Los mismos pueden ser también herbicidas selectivos, así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con otros vehículos, agentes tensioactivos o adyuvantes promotores de la aplicación empleados habitualmente en la técnica de la formulación.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) pueden mezclarse con otros fungicidas, dando como resultado en algunos casos actividades sinérgicas inesperadas. Componentes de mezcla que son particularmente preferidos son azoles, tales como azaconazol, BAY 14120, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imazalil, imibenconazol, ipconazol, metconazol, microbutanil, perfurazoato, penconazol, pirifenox, plocoraz, propiconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, trilumizol, triticonazol; pirimidinil-carbinoles, tales como ancimidol, fenarimol, nuarimol; 2-amino-pirimidinas, tales como bupirimato, dimetirimol, etirimol; morfollinas, tales como dodemorf, fenpropidina, fenpropimorf, espiroxamina, tridemorf; anilinopirimidinas, tales como ciprodinil, mepanipirim, pirimetanil; pirroles, tales como fenciclonil, fludioxonil; fenilamidas, tales como benalaxil, furalaxil, metalaxil, R-metalaxil, ofurace, oxadixil; bencimidazoles, tales como benomil, carbendazim, debacarb, fuberidazol, tiabendazol; dicarboximidas, tales como clozolinato, diclozolina, iprodiona, miclozolina, procimidona, vinclozolina; carboxamidas, tales como carboxín, penfuram, flutolanil, mepronil, oxicarboxín, tifluzamida; guanidinas, tales como guazatina, dodina, iminocadina; estrobilurinas, tales como azoxistrobina, krexosim-metilo, metominostrobina, SSF-129, trifloxistrobina, picoxistrobina, BAS 500F (nombre propuesto piraclostrobina), BAS 520; ditiocarbamatos, tales como ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, tiram, zineb, ziram; N-halometiltiotetrahidroftalimidias, tales como captafol, captam, diclofluanid, fluoromidas, folpet, tolfuramid; compuestos de Cu, tales como mezcla de Burdeos, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido cuproso, mancopper, oxina-cobre; derivados de nitrofenol, tales como dinocap, nitrotal-isopropilo; órgano-p-derivados, tales como edifenfós, iprobenfós, isoprotiolano, fosdifén, pirazofós, tolcófós-metilo; varios otros, tales como acibenzolar-S-metilo, anilazina, bentiavalicarb, blasticidin-S, quinometionato, cloroneb, clorotalonil, ciflufenamida, cimoxanil, diclona, diclomezina, diclorán, dietofencarb, dimetomorf, SYP-LI90 (nombre propuesto: flumorf), ditanión, etaboxam, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenoxanil, fentín, ferimzona, fluazinam, flusulfamida, fenhexamid, fosetil-aluminio, himexazol, hiprovalicarb, IKF-916 (ciazofamid), kasugamicín, metasulfocarb, metrafenona, nicobifén, pencicurón, ftalida, polioxinas, probenazol, propamocarb, piroquilón, quinoxifén, quintozeno, azufre, triazóxido, triciclazol, triforina, validamicín, zoxamida (RT7281).

ES 2 310 727 T3

Un método preferido de aplicación de un compuesto de fórmula (I), o una composición agroquímica que contiene al menos uno de dichos compuestos, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por el patógeno correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula (I) pueden penetrar también en la planta a través de las raíces, penetrar también en la planta a través de las raíces desde el suelo (acción sistémica) por inundación del locus de la planta con una formulación líquida, o por aplicación de los compuestos en forma sólida al suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación de suelo). En las cosechas de arroz silvestre, tales granulados pueden aplicarse al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula (I) pueden aplicarse también a las semillas (recubrimiento) por impregnación de las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida o por recubrimiento de los mismos con una formulación sólida.

Una formulación [es decir, una composición que contiene el compuesto de fórmula (I)] y, en caso deseado, un adyuvante sólido o líquido, se prepara de manera conocida, típicamente por mezcla íntima y/o trituration del compuesto con extendedores, por ejemplo disolventes, vehículos sólidos y, opcionalmente, compuestos con actividad superficial (tensioactivos).

Las formulaciones agroquímicas contendrán usualmente de 0,1 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 95% en peso, del compuesto de fórmula (I), 99,9 a 1% en peso, preferiblemente 99,8 a 5% en peso, de un adyuvante sólido o líquido, y de 0 a 25% en peso, preferiblemente de 0,1 a 25% en peso, de un agente tensioactivo.

Tasas de aplicación ventajosas son normalmente de 5 g a 2 kg de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), preferiblemente de 10 g a 1 kg i.a./ha, y muy preferiblemente de 20 g a 600 g i.a./ha. Cuando se utilizan como agente de inundación de semillas, las dosificaciones convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas.

Si bien se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final utilizará normalmente formulaciones diluidas.

Los ejemplos no limitantes siguientes ilustran la invención arriba descrita con mayor detalle.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de los compuestos números 27.2 y 1.14.

Paso A

Ácido 4-bromo-3-tiofeno-carboxílico (preparado de acuerdo con J. Heterocyclic Chem. 1999, **36**, 761) (2 g), trietilamina (1,5 g) y acetona (15 ml) se enfriaron a -10°C y se añadió a esta temperatura cloroformato de etilo (1,15 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0°C y se añadió lentamente azida de sodio (0,97 g) disuelta en agua (5 ml). Después de 2 horas a la temperatura ambiente, se filtró la mezcla, se evaporó la acetona y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporcionó 1,7 g de un polvo blanquecino que se utilizó directamente en el paso siguiente.

Paso B

4-Bromo-3-tiofeno-formamida

Se calentó ácido fórmico (30 ml) a reflujo y se añadió gota a gota el producto del paso A, disuelto en ácido fórmico (10 ml). La mezcla se calentó durante 30 minutos hasta que cesó el desprendimiento de gas. El ácido fórmico se eliminó a vacío y a continuación se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de secado y eliminación del disolvente, el producto se cromatografió sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 2:1) para dar 1,1 g de producto (p.f. 108-110°C).

Paso C

4-(Trimetilsilil)etil-3-tiofeno-formamida

El producto del paso B (1 g), tributylestannil(trimetilsilil)acetileno (2,16 g) y (tetraquis)trifenilfosfina-paladio (0,28 g) se introdujeron en tolueno desgasificado (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se eliminó el disolvente y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:1). Después de 3 cristalizaciones consecutivas en hexano, se obtuvieron 0,3 g de 4-(trimetilsilil)etil-3-tiofeno-formamida (p.f. 90-94°C).

Paso D

Compuesto Número 27.2

El producto obtenido en el paso C se hidrogenó en THF sobre Pd en carbón vegetal (10%) (0,3 g) hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La evaporación del disolvente proporcionó el Compuesto Número 27.2 (0,28 g).

ES 2 310 727 T3

Paso E

Compuesto Número 1.14

- 5 Se dispersó hidruro de sodio (0,06 g) en THF (10 ml) y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió el Compuesto Número 27.2 (0,14 g), disuelto en THF (5 ml), y la suspensión se agitó a 0-5°C durante 30 minutos. Se añadió a esta temperatura N-metil-3-trifluorometil-4-clorocarbonil-pirazol (0,2 g) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo se trató con un exceso de metilato de sodio en metanol y luego, después de 15 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con HCl y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavado con bicarbonato de sodio saturado, secado sobre sulfato de sodio y eliminación del disolvente, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) y se recrystalizó en hexano, proporcionando el Compuesto Número 1.14 (0,072 g).

15

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de los Compuestos Números 28.2, 2.85 y 2.16.

20

Paso A

2-Yodo-3-formilaminotiofeno

- 25 Se calentaron juntos a reflujo 3-formilamino-tiofeno (21 g), N-yodosuccinimida (37,2 g) y tetraclorometano (200 ml), durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y se filtró. Se disolvieron los sólidos en acetato de etilo, se lavaron 3 veces con hidróxido de sodio (solución al 10%), se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación de los disolventes y cromatografía del residuo sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 2:1) proporcionó 37,8 g de producto (p.e. 100-107°C) que se utilizó directamente en el paso B.

30

Paso B

2-(Trimetilsililetinil)-3-formamido-tiofeno

- 35 El producto del paso A (37,8 g) se disolvió en una mezcla de DMF (500 ml) y trietilamina (150 ml). Se añadieron bajo nitrógeno CuI (1,4 g) y dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (5,2 g), y después de 15 minutos se añadió gota a gota etinil-trimetilsilano (22 g). Después de 6 horas, se eliminaron los disolventes a vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 2:1) para proporcionar 2-(trimetilsililetinil)-3-formamido-tiofeno (31,78 g) (p.f. 87-93°C).

40

Paso C

Compuesto Número 28.2

45

La hidrogenación del producto del paso B (31,78 g) en THF sobre Pd (30 g) en carbón vegetal, como se describe para el Compuesto Número 27.2 en el paso D del Ejemplo 1, proporcionó el Compuesto Número 28.2 (26,3 g).

50

Paso D

Compuestos Números 2.85 y 2.16

- 55 El Compuesto Número 28.2 (23,4 g) se trató con hidruro de sodio (7,4 g) y N-metil-3-difluorometil-4-clorocarbonil-pirazol (30 g) como se describe en el paso E del Ejemplo 1, para formar una mezcla de reacción.

60 Con objeto de preparar el Compuesto Número 2.85, una décima parte de la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) y el Compuesto Número 2.85 se aisló por eliminación del disolvente; rendimiento: 0,6 g.

65 Con objeto de preparar el Compuesto Número 2.16, la mezcla de reacción se trató con hidruro de sodio (100 ml de una solución al 10% p/p en agua) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se recrystalizó con hexano: tolueno (3:1) para dar el Compuesto Número 2.16 (27,7 g).

ES 2 310 727 T3

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la preparación del Compuesto Número 6.1.

5 Paso A

3-Formilaminotiofeno (Bull. Soc. Chim. Fr. **1976**, 151) (2 g), disuelto en THF seco (20 ml), se vertió en una solución recién preparada de litio-diisopropilamina (0,035 mol) en THF (35 ml) a -70°C. La solución se calentó a -20°C y se agitó durante 30 minutos, se enfrió luego de nuevo a -70°C, después de lo cual se añadió cloruro de trimetilsililo
10 (5 ml). Después de agitar durante una hora más a esta temperatura, la mezcla se calentó lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La extinción con una solución saturada de cloruro de amonio, extracción con acetato de etilo, secado sobre sulfato de sodio, eliminación del disolvente y aplicación de cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 2:1) proporcionó 2-trimetilsilil-3-formilaminotiofeno (1,2 g) (p.f. 74-76°C).

15 Paso B

Compuesto Número 6.1

Se llevó a cabo la preparación del Compuesto Número 6.1 de acuerdo con el paso D del Ejemplo 2 utilizando el
20 compuesto intermedio anterior procedente del paso A (0,4 g), hidruro de sodio (0,13 g), 2-metil-4-trifluorometil-5-clorocarbonil-tiazol (0,69 g) y solución de hidróxido de sodio (1,5 ml de una solución 2 molar). La cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 4:1) proporcionó el Compuesto Número 6.1 (0,29 g).

25 *Ejemplos de formulación para compuestos de fórmula (I)*

Procedimientos de trabajo para preparación de formulaciones de los compuestos de fórmula (I) tales como concentrados emulsionables, soluciones, granulados, polvos finos y polvos humectables se describen en WO 97/33890.

30 *Ejemplos biológicos: Acciones fungidas*

Ejemplo B-1

Acción contra Puccinia recondita/trigo (roya parda del trigo)

35 Se trataron plantas de trigo de una semana, cv. Arina con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de trigo se inocularon por pulverización de una suspensión de esporas (1×10^5 uredosporas/ml) sobre las plantas de test. Después de un período de incubación de 2 días a 20°C y 25% de humedad relativa, las plantas se mantuvieron en un invernadero durante 8 días
40 a 20°C y 60% de humedad relativa. La incidencia de la enfermedad se evaluó 10 días después de la inoculación.

La infestación se previno de forma prácticamente total (0-5% de infestación) con cada uno de los compuestos 1.14, 1.16, 2.1, 2.2, 2.14, 2.16, 2.75, 2.76, 2.84, 2.85 y 6.01.

45 Ejemplo B-2

Acción contra Podosphaera Leucotricha/manzana (mildiu pulverulento en la manzana)

Plantas de semillero de manzana de 5 semanas, cv. McIntosh se trataron con el compuesto de test formulado
50 (0,002% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inocularon plantas de manzana por aplicación mediante sacudidas de plantas infectadas con el mildiu pulverulento de la manzana sobre las plantas de test. Después de un período de incubación de 12 días a 22°C y 60% de humedad relativa bajo un régimen de luz de 14-10 horas (luz/oscuridad) se evaluó la incidencia de la enfermedad.

55 Los compuestos 2.14 y 2.16 exhibían ambos una gran eficacia (< 20% de infestación).

Ejemplo B3

Acción contra Venturia inaequalis/manzana (roña de la manzana)

60 Plantas de semillero de manzana de 4 semanas, cv. McIntosh se trataron con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de manzana se inocularon por pulverización de una suspensión de esporas (4×10^4 conidios/ml) sobre las plantas de rest. Después de un período de incubación de 4 días a 21°C y 95% de humedad relativa, se dejaron las plantas durante 4 días a 21°C
65 y 60% de humedad relativa en un invernadero. Después de otros 4 días de período de incubación a 21°C y 95% de humedad relativa, se evaluó la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos 2.14 y 2.16 exhibían ambos gran eficacia (infestación < 20%).

ES 2 310 727 T3

Ejemplo B4

Acción contra *Erysiphe graminis/cebada* (mildiu pulverulento de la cebada)

Plantas de cebada de una semana, cv. Express se trataron con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de cebada se inoculaban por agitación mediante sacudidas de plantas infectadas por mildiu pulverulento sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 6 días a 20°C/18°C (día/noche) y 60% de humedad relativa en un invernadero, se evaluó la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos 1.14, 1.16, 2.14, 2.16, 2.75 y 2.85 exhiben todos ellos una eficacia acusada (infestación < 20%).

Ejemplo B5

Acción contra *Botrytis cinerea/tomate* (botritis del tomate)

Plantas de tomate de 4 semanas, cv. Roter Gnom se trataron con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, se inoculaban las plantas de tomate por pulverización de una suspensión de esporas (1×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de ensayo. Después de un periodo de incubación de 4 días a 20°C y 95% de humedad relativa en una cámara de desarrollo se evaluó la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos 1.14, 1.16, 2.14, 2.16, 2.75, 2.76 y 2.85 exhiben todos ellos una eficacia acusada (incidencia de enfermedad < 20%).

Ejemplo B6

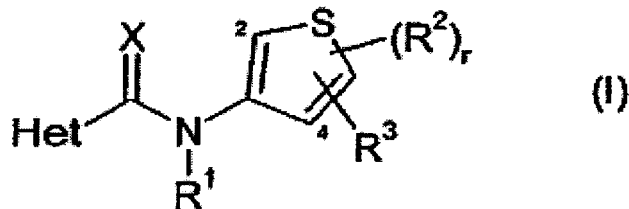
Acción contra *Septoria nodorum/trigo* (manchas de las hojas de Septoria en el trigo)

Plantas de trigo de una semana, cv. Arina se trataron con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de trigo se inoculaban por pulverización de una suspensión de esporas (5×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de un día a 20°C y 95% de humedad relativa, se mantuvieron las plantas durante 10 días a 20°C y 60% de humedad relativa en un invernadero. La incidencia de la enfermedad se evaluó 11 días después de la inoculación.

Los compuestos 1.14, 1.16, 2.14, 2.16, 2.75, 2.76 y 2.85 exhiben todos ellos una actividad satisfactoria en este test (incidencia de enfermedad < 60%).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, estando sustituido el anillo con 1 a 3 grupos R⁴; R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, formilo, alquilo (C₁₋₄)C(=O) opcionalmente sustituido, alquilo (C₁₋₄)C(=O)O opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, alilo opcionalmente sustituido, propargilo opcionalmente sustituido o alenilo opcionalmente sustituido; cada R² es, independientemente, halógeno, alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁₋₄) opcionalmente sustituido o alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido; R³ está situado en la posición 2 o en la posición 4 del anillo de tiofeno y es un grupo orgánico que contiene 3 a 13 átomos de carbono y al menos un átomo de silicio y, opcionalmente, 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está sustituido opcionalmente con 1 a 4 átomos de halógeno seleccionados independientemente; cada R⁴ es, independientemente, halógeno, alquilo (C₁₋₃), haloalquilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃) o ciano; r es 0, 1 ó 2; y X es O o S; o un N-óxido del mismo; con la condición de que el anillo Het no es 1,2,3-triazol cuando X es O.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 donde R¹ es hidrógeno, propargilo, alenilo, formilo, CH₃C(=O), C₂H₅C(=O) o CH₃OCH₂C(=O).

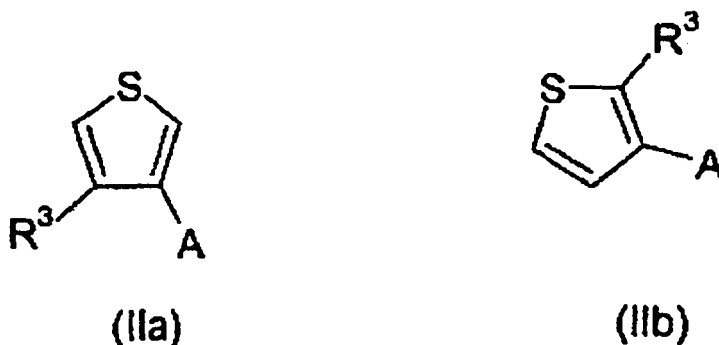
3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 ó 2, donde cada R² se selecciona independientemente de halógeno, metilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, 2 ó 3, donde Het es pirazolilo, pirrolilo, tiofenilo, furilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 5,6-dihidroxi piranilo o 5,6-dihidro-1,4-oxatiinilo, estando sustituido cada uno de ellos con 1 a 3 grupos R⁴.

5. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, donde R³ es un grupo alifático, saturado o insaturado que contiene 3 a 13 átomos de carbono y al menos un átomo de silicio y, opcionalmente, 1 a 3 heteroátomos, seleccionándose cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está sustituido opcionalmente con 1 a 4 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

6. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, donde X es oxígeno.

7. Un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



en donde R³ es SiMe₂Et, SiMe₂CHMe₂, SiMe₂CH₂CHMe₂, SiMe₂CH₂CMe₃, CH=CHSiMe₃, (CH₂)₂SiMe₃, (CH₂)₂SiMe₂Et, (CH₂)₂SiMe₂CHMe₂, (CH₂)₂SiMe₂CMe₃, (CH₂)₂SiMe₂CH₂CHMe₂, CHMeCH₂SiMe₃, CHMeCH₂SiMe₂Et, CH₂CHMeSiMe₃, CMe₂CH₂SiMe₃, (CH₂)₃SiMe₃; y A es NH₂, NHCH(O), alquilo-(C₁₋₄)C(=O)NH opcionalmente sustituido, alquilo (C₁₋₄)OC(=O)NH opcionalmente sustituido, halógeno o N=C(C₆H₅)₂.

ES 2 310 727 T3

8. Una composición para reprimir los microorganismos y prevenir el ataque y la infestación de las plantas con ellos, en donde el ingrediente activo es un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un vehículo adecuado.

- 5 9. Un método para reprimir o prevenir la infestación de las plantas cultivadas por microorganismos fitopatógenos por aplicación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición de acuerdo con la reivindicación 8 a las plantas, a partes de las mismas o al lugar en que se encuentran las mismas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65