



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 124**

51 Int. Cl.:

**C07C 323/22** (2006.01)

**C07C 323/29** (2006.01)

**C07D 285/00** (2006.01)

**C07D 265/14** (2006.01)

**C07D 271/12** (2006.01)

**C07D 215/02** (2006.01)

**C07D 235/06** (2006.01)

**C07D 213/16** (2006.01)

**A01N 43/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04735260 .4**

96 Fecha de presentación : **28.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1638928**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Derivados de N-alquilil-2-(ariloxi sustituido) alquiltiomida como fungicidas.**

30 Prioridad: **04.06.2003 GB 0312863**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.02.2011**

73 Titular/es: **SYNGENTA LIMITED**  
**European Regional Centre - Priestley Road**  
**Surrey Research Park**  
**Guildford Surrey GU2 7YH, GB**

72 Inventor/es: **Bacon, David Philip;**  
**Crowley, Patrick Jelf;**  
**Sageot, Olivia Anabelle;**  
**Salmon, Roger y**  
**Langford, David William**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 353 124 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

Derivados de *N*-alquil-2-(ariloxi sustituido) alquiltiomida como fungicidas.

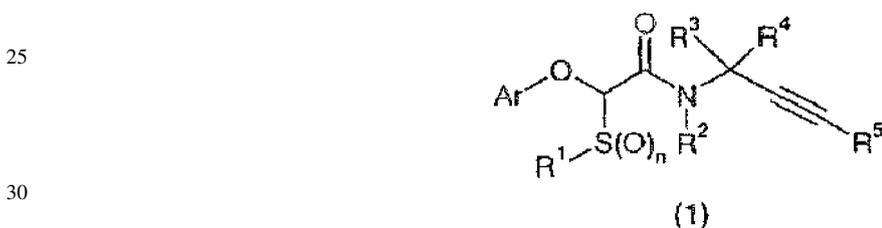
5 Esta invención se refiere a nuevas *N*-alquil-2-alquiltio-2-(ariloxi y heteroariloxi sustituidos) alquilamidas y a sus derivados sulfinilo y sulfonilo. También se refiere a composiciones que los contienen y a métodos para usarlos en el combate contra hongos, especialmente contra infecciones fúngicas en plantas.

10 Algunas *N*-alquil-2-(fenoxi sustituido) alquilamidas se describen en US 4,116,677 como útiles como herbicidas. Otros se describen en US 4,168,319 como útiles como milducidas. Varias *N*-dimetilpropinil- $\alpha$ -metoxi- y  $\alpha$ -etoxi- $\alpha$ -(fenoxi sustituido)acetamidas se describen en US 4,062,977 para usar como miticidas y el compuesto *N*-dimetilpropinil- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(3,5-dimetilfenoxi)acetamida se describe en US 4,083,867 para usar como un herbicida.

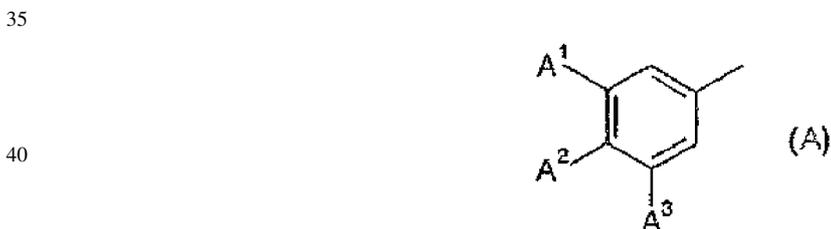
15 WO9933810 describe piridiloxiacetamidas, que pueden estar sustituidas con un sustituyente alquilo o cicloalquilo en la posición 2. Por otra parte, DE0010298 describe fenoxiacetamidas, que están sustituidas en la posición 2 con un grupo triazolilo.

La presente invención se interesa en proporcionar *N*-alquil-2-alquiltio-2-(ariloxi y heteroariloxi sustituidos)alquilamidas particulares y sus derivados sulfinilo y sulfonilo para usar principalmente como fungicidas en plantas.

20 Por consiguiente en la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula general (1);

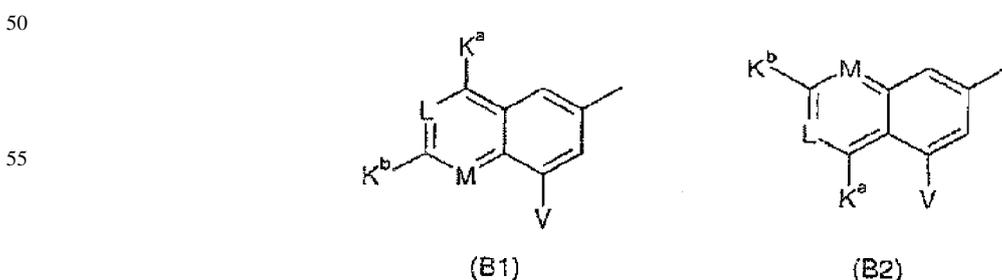


35 donde Ar es un grupo de fórmula (A);



45 donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son independientemente H, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, halo(C<sub>1-4</sub>)alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, halo-(C<sub>1-4</sub>)alcoxi, S(O)<sub>m</sub>(C<sub>1-4</sub>)alquilo donde m es 0 o

Ar es un grupo de fórmula (B1) o (B2);



65 donde L y M son independientemente N, N-óxido o CQ, con la excepción de que no más de uno de L o M sea N-óxido;

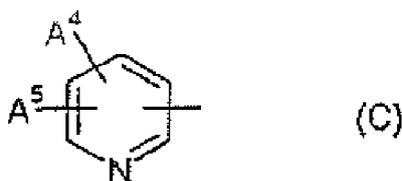
K<sup>a</sup> y K<sup>b</sup> son H

V es H, halo o C<sub>1-6</sub>alquilo

## ES 2 353 124 T3

Q es H, halo, C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, halo(C<sub>1-8</sub>)alquilo, o Ar es un grupo de fórmula (C);

5



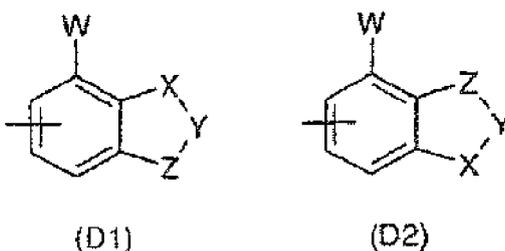
10

donde A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son independientemente H, halo, o

15

Ar es un grupo unido por 5- o 6- de fórmula (D1) o (D2);

20



25

30

donde W es H, halo o C<sub>1-4</sub>alquilo

X es N o *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo,

35

Y es CR, N u O

Z es CR, N, *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, O o S,

R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquilo o mono-(C<sub>1-4</sub>)alquilamino,

40

donde los enlaces que unen X, Y y Z con el anillo benceno fusionado son enlaces dobles o simples adecuados para las valencias de X, Y y Z, con la condición de que sólo uno de Y y Z puede ser O, sólo uno de Y y Z puede ser CH o CR y sólo uno de X y Z puede ser *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo;

45

R<sup>1</sup> es metilo o etilo;

R<sup>2</sup> es H,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente C<sub>1-3</sub>alquilo, siempre que la cantidad total de sus átomos de carbono combinados no exceda de 4, o

50

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen al átomo de carbono al cual están enlazados para formar un carbociclo de 3 o 4 miembros.

R<sup>5</sup> es H, C<sub>1-4</sub>alquilo en el cual el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, o

55

R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido,

en el cual los anillos o residuos fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores de R<sup>5</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxil, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano, nitro, y

60

n es 0, 1 o 2.

65

Para evitar dudas, el enlace simple sin unir que se muestra en los grupos de las fórmulas (A); (B1); (B2); (C); (D1) y (D2) indica el punto de unión del grupo Ar en el compuesto de fórmula (1) con el resto de la molécula. En el caso del enlace flotante sin unir en el grupo de fórmulas (D1) y (D2); el grupo (D1) o (D2) está unido en cualquiera de sus posiciones 5 o 6.

## ES 2 353 124 T3

Los compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico (y al menos dos cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son diferentes) y pueden existir como enantiómeros (o como pares de diastereoisómeros) o como mezclas de éstos. Además, cuando n es 1, los compuestos de la invención son sulfóxidos, que pueden existir como dos enantiómeros, y el carbono adyacente también puede existir en dos formas enantioméricas. Los compuestos de fórmula general (1) pueden por lo tanto existir como racematos, diastereoisómeros, o enantiómeros individuales, y la invención incluye todos los posibles isómeros o mezclas de isómeros en todas las proporciones. Se espera que para cualquier compuesto dado, un isómero pueda ser más activo como fungicida que otro.

A menos que se indique algo diferente, los grupos alquilo y los residuos alquilo de alcoxi, alquiltio, contienen adecuadamente de 1 a 6, típicamente de 1 a 4, átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Los ejemplos son: metilo, etilo, *n*- e *iso*-propilo y *n*-, *sec*-, *iso*- y *tert*-butilo. Cuando los residuos alquilo contienen 5 o 6 átomos de carbono, los ejemplos son *n*-pentilo y *n*-hexilo. Los ejemplos de sustituyentes opcionales adecuados de los grupos y residuos alquilo incluyen halo, hidroxilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi. Cuando el sustituyente opcional es halo, el grupo o residuo haloalquilo es típicamente triclorometilo o trifluorometilo.

Los sustituyentes opcionales incluyen halo.

Halo comprende fluoro, cloro, bromo y yodo. Comúnmente es fluoro, cloro o bromo y generalmente fluoro o cloro.

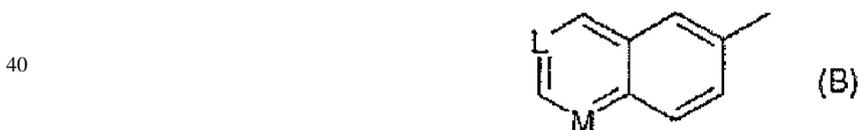
Los sustituyentes A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> en el anillo fenilo del grupo de fórmula (A) pueden proporcionar un anillo fenilo sustituido en las posiciones 3, 3,5 o 3, 4,5.

Son de particular interés los compuestos en los que Ar es un grupo de fórmula (A);



35 donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son independientemente H, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alcoxi, -S(O)<sub>m</sub> (C<sub>1-4</sub>) alquilo donde m es 0, o

Ar es un grupo de fórmula (B);



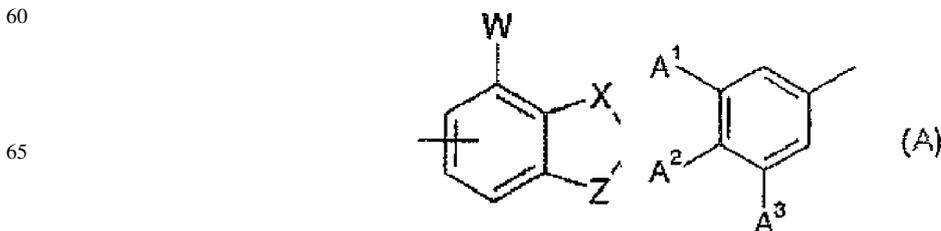
45 donde uno de L y M es N y el otro es CQ; Q es H, halo, C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, halo(C<sub>1-8</sub>)alquilo o

Ar es un grupo de fórmula (C);



donde A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son independientemente H, halo, o

Ar es un grupo unido por 5- o 6- de fórmula (D1);



## ES 2 353 124 T3

donde W es H, halo o C<sub>1-4</sub>alquilo,

X es N o N-C<sub>1-4</sub>alquilo,

5 Y es CH, N u O

Z es CH, N, N-C<sub>1-4</sub>alquilo, O o S, y

10 donde los enlaces que unen X, Y, Z con el anillo benceno fusionado son enlaces dobles o simples adecuados para las valencias de X, Y y Z, con la condición de que sólo uno de Y y Z puede ser O, sólo uno de Y y Z puede ser CH y sólo uno de X y Z puede ser N-C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>1</sup> es metilo o etilo;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente C<sub>1-3</sub>alquilo, siempre que la cantidad total de sus átomos de carbono combinados no exceda de 4, o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen al átomo de carbono al cual están enlazados para formar un carbociclo de 3 o 4 miembros.

20 R<sup>5</sup> es H, C<sub>1-4</sub>alquilo en el cual el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, o

25 R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido, en el cual los anillos fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores de R<sup>5</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyente seleccionados entre halo, hidroxilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano o nitro, y n es 0, 1 o 2.

30 Cuando Ar es un grupo de fórmula (A); típicamente A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son todos cloro o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos cloro, bromo o fluoro y A<sup>2</sup> es H o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos metilo o metoxi y A<sup>2</sup> es H, cloro, bromo o alquiltio o A<sup>1</sup> es metoxi, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es cloro, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es etilo, o A<sup>1</sup> es cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi y A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son ambos H, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos H y A<sup>2</sup> es cloro o bromo, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es alquiltio y A<sup>3</sup> es H.

35 Son especialmente interesantes, cuando Ar es un grupo de fórmula (A); los casos en que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son todos cloro o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos cloro o bromo y A<sup>2</sup> es H o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos metilo o metoxi y A<sup>2</sup> es H, cloro, bromo o alquiltio, o A<sup>1</sup> es metoxi, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es cloro, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es etilo, o A<sup>1</sup> es cloro, bromo o trifluorometilo y A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son ambos H.

40 Son de particular interés cuando Ar es un grupo de fórmula (B1) o (B2) los compuestos en los que, M es N y L es CQ (quinolinas) y los compuestos en los que L y M son ambos N (quinazolinas). También son interesantes los compuestos en los que L es N y M es CQ (isoquinolinas) y los compuestos en los que L y M son ambos CQ (naftilos) y Q es típicamente H o halo, por ejemplo, bromo.

45 Cuando Ar es un grupo piridina de fórmula (C) la cadena lateral amida de ácido alcanóico del compuesto de fórmula general (1) puede estar unida al anillo de piridina en las posiciones 2, 3 o 4. Preferentemente está unida en la posición 3 o 4 y muy preferentemente en la posición 3. Típicamente, en el grupo de fórmula (C); A<sup>4</sup> es H y A<sup>5</sup> es halo.

50 Son particularmente interesantes cuando Ar es un grupo de fórmula (D1) o (D2) los grupos de fórmula (D1) o (D2) donde W es H, halo o C<sub>1-4</sub>alquilo,

55 (1) X es N, Y es CR, Z es O, S o N-C<sub>1-4</sub>alquilo, y R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquilo, o mono-C<sub>1-4</sub>alquilamino, el enlace X-Y es un enlace doble en tanto que el enlace Y-Z y los enlaces que unen X y Z con el anillo de benceno son enlaces simples; o

(2) X e Y son N y Z es O, S o N-C<sub>1-4</sub>alquilo, el enlace X-Y es un enlace doble en tanto que el enlace Y-Z y los enlaces que unen X y Z con el anillo de benceno son enlaces simples; o

60 (3) X es N, Y es O, Z es CR, y R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquilo, o mono-C<sub>1-4</sub>alquilamino, los enlaces X-Y e Y-Z son enlaces simples en tanto que los enlaces que unen X y Z con el anillo benceno son enlaces dobles;

(4) X es N-C<sub>1-4</sub>alquil, Y es N, Z es CR, y R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquilo, o mono-C<sub>1-4</sub>alquilamino, el enlace Y-Z es un doble enlace en tanto que el enlace Y-Z y los enlaces que unen X y Z con el anillo benceno son enlaces simples.

65

y preferentemente, (D1) y (D2) son:



5

10

15

20

Los ejemplos del grupo de fórmula (D1) y (D2) son 5- y 6-benzotiazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5- y 6-(2,1-bencisotiazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 5- y 6-benzoxazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5- y 6-(2,1-bencisoxazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 5- y 6-(1*H*-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(1*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(2*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(1,2,3-benzotiadiazolilo); 5- y 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo); 5- y 6-(1*H*-benzotriazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(2*H*-benzotriazolilo); 5-(2,1,3-benzotiadiazolilo) y 5-(2,1,3-benzoxadiazolilo); donde cualquiera de los sustituyentes opcionales anteriores se seleccionan entre halo o C<sub>1-4</sub>alquilo.

25

Son particularmente interesantes los compuestos en los que Ar es un grupo de fórmula (D1) donde (D1) se selecciona del grupo que consiste en 5- y 6-benzotiazolilo, 5- y 6-(2,1-bencisotiazolilo); 5- y 6-benzoxazolilo, 5- y 6-(2,1-bencisoxazolilo); 5- y 6-(1*H*-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(1*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(2*H*-indazolilo); 5- y 6-(1,2,3-benzotiadiazolilo); 5- y 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo); 5- y 6-(1*H*-benzotriazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(2*H*-benzotriazolilo); 5-(2,1,3-benzotiadiazolilo) y 5-(2,1,3-benzoxadiazolilo).

30

35

De mayor particular interés cuando Ar es un grupo de fórmula (D1) o (D2) son los compuestos en los cuales el grupo de fórmula (D1) o (D2) es 5- o 6-benzotiazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisotiazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-benzoxazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisoxazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-(1*H*-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(1*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 6-(1,2,3-benzotiadiazolilo) o 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo); donde cualquiera de los sustituyentes opcionales anteriores se elige entre halo o C<sub>1-4</sub>alquilo.

40

De aún mayor interés cuando Ar es un grupo de fórmula (D1) son los compuestos en los que (D1) es 5- o 6-benzotiazolilo 5-(2,1-bencisoxazolilo); 6-benzoxazolilo, 5-(2,1-benzoxazolilo), 6-(1*H*-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(1*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 6-(1,2,3-benzotiadiazolilo) o 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo).

45

De especial interés son los compuestos en los cuales el grupo de fórmula (D1) o (D2) es 6-benzoxazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C o 6-benzotiazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, particularmente el último, donde cualquiera de los sustituyentes opcionales anteriores se selecciona entre halo, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alquiltio, C<sub>1-4</sub>alquilsulfinilo, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonilo, halo(C<sub>1-4</sub>)alquilo o halo(C<sub>1-4</sub>)alcoxi, halo(C<sub>1-4</sub>)alquiltio, halo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfinilo, halo(C<sub>1-4</sub>)alquilsulfonilo o mono- o di-(C<sub>1-4</sub>)alquilamino.

50

De aún mayor interés son los compuestos en los cuales el grupo de fórmula (D1) es 6-benzoxazolilo o 6-benzotiazolilo, particularmente el último.

Típicamente R<sup>2</sup> es H y al menos uno, pero preferentemente ambos de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son metilo.

55

Típicamente R<sup>5</sup> es H o metilo, preferentemente metilo. Sin embargo, también son particularmente interesantes los compuestos en los que R<sup>5</sup> es hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, *p*-fluorofenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, especialmente cuando R<sup>5</sup> es hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo.

60

En un aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es el definido precedentemente: R<sup>1</sup> es metilo o etilo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, *p*-fluorofenilo, 2-tienilo o 3-tienilo, especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo; y *n* es 0, 1 o 2, típicamente 0. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo.

65

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (A) donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son todos cloro o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos cloro, bromo o fluoro y A<sup>2</sup> es H o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos metilo o metoxi y A<sup>2</sup> es H, cloro, bromo o alquiltio, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es etilo, o

## ES 2 353 124 T3

A<sup>1</sup> es cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi y A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son ambos H, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos H y A<sup>2</sup> es cloro o bromo, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es alquiltio y A<sup>3</sup> es H; R<sup>1</sup> es metilo o etilo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, 4-fluorofenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo; y n es 0,1 o 2, típicamente 0. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo.

Aún en otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (A) donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son todos cloro o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos cloro o bromo, particularmente cloro, y A<sup>2</sup> es H o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos metilo o metoxi y A<sup>2</sup> es H, cloro, bromo o alquiltio, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es etilo, o A<sup>1</sup> es cloro, bromo o trifluorometilo y ambos A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son H; R<sup>1</sup> es metilo o etilo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, 4-fluorofenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo, especialmente cuando R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo; y n es 0,1 o 2, típicamente 0. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (B1) o (B2) donde L y M son independientemente N, N-óxido o CQ, con la excepción de que no más de uno de L o M sea N-óxido; Q es hidrógeno o halo (por ejemplo bromo); R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, 4-fluorofenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo; especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo y n es 0,1 o 2, típicamente 0. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo.

Aún en otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (B) donde uno de L y M es N y el otro es CQ, o ambos L y M son N; Q es hidrógeno o halo (por ejemplo bromo); R<sup>1</sup> es metilo o etilo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, 4-fluorofenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo; especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo y n es 0, 1 o 2, típicamente 0. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (C) donde A<sup>4</sup> es H; y A<sup>5</sup> es halo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo, especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo, y n es 0, 1 o 2, típicamente 0. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo. Otra preferencia es que la cadena lateral amida del ácido alcanico esté unida al anillo de piridina del grupo de fórmula (C) en la posición 3.

Aún en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (C) donde A<sup>4</sup> es H; y A<sup>5</sup> es H o halo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo, especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo, preferentemente metilo o metoximetilo; n es 0, 1 o 2, típicamente 0; y la cadena lateral amida del ácido alcanico está unida al anillo de piridina en la posición 3.

Aún en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (C) donde A<sup>4</sup> es H, A<sup>5</sup> es H o halo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo, especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo, preferentemente metilo o metoximetilo; n es 0, 1 o 2, típicamente 0; y la cadena lateral amida del ácido alcanico está unida al anillo de piridina en la posición 4.

Todavía en otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es 5- o 6-benzotiazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisotiazolilo); que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-benzoxazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisoxazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-(1-*H*-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(1-*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 6-(1,2,3-benzotiadiazolilo) o 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo); donde cualquiera de los sustituyentes opcionales anteriores se selecciona entre halo y C<sub>1-4</sub>alquilo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; y R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo o tien-2-ilo, especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo.

Aún en otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) donde Ar es 5- o 6-benzotiazolilo, 5-(2,1-bencisotiazolilo); 6-benzoxazolilo, 5-(2,1-bencisoxazolilo); 6-(1-*H*-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(1-*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 6-(1,2,3-benzotiadiazolilo) o 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo); R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; y R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo o tien-2-ilo, especialmente donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo o 3-ciano-*n*-propilo. Preferentemente R<sup>5</sup> es metilo o metoximetilo.

Los compuestos que forman parte de la invención se ilustran en las tablas 1 a 129 siguientes. Los datos de caracterización se indican en la tabla 130 luego de los ejemplos.

## ES 2 353 124 T3

Tabla 1

Los compuestos de la tabla 1 tienen la fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es H, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es metilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla.

Compuesto N°	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>
2	Cl	Cl	Cl
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	Cl	H	Cl
5	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl
6	Br	H	Br
7	Br	CH <sub>3</sub>	Br
8	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
9	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>
10	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub>
12	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O
13	CH <sub>3</sub> O	Cl	CH <sub>3</sub> O
14	CH <sub>3</sub> O	Br	CH <sub>3</sub> O
15	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub> O
17	CH <sub>3</sub> O	H	Cl
18	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
19	Cl	H	H
20	Br	H	H
21	CF <sub>3</sub>	H	H
22	H	Cl	H
23	H	Br	H
24	H	F	H
25	H	CN	H
26	H	CF <sub>3</sub> O	H
27	H	CH <sub>3</sub> S	H
30	H	CH <sub>3</sub> O	H
32	H	CF <sub>3</sub>	H
33	F	H	H
35	CH <sub>3</sub>	H	H

## ES 2 353 124 T3

	37	CH <sub>3</sub> O	H	H
5	38	CF <sub>3</sub> O	H	H
	39	CH <sub>3</sub> S	H	H
	42	F	H	F
10	43	F	H	Cl
	44	F	H	Br
15	45	F	H	CH <sub>3</sub> O
	48	F	H	CH <sub>3</sub>
	49	F	H	CF <sub>3</sub> O
20	50	F	H	CF <sub>3</sub>
	51	F	H	CH <sub>3</sub> S
25	53	Cl	H	Br
	55	Cl	H	CH <sub>3</sub>
	56	Cl	H	CN
30	57	Cl	H	CF <sub>3</sub> O
	58	Cl	H	CF <sub>3</sub>
35	59	Cl	H	CH <sub>3</sub> S
	66	Br	H	CH <sub>3</sub>
	71	CF <sub>3</sub> O	H	CF <sub>3</sub> O
40	72	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>
	73	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O
45	74	F	F	H
	75	F	Cl	H
	76	F	Br	H
50	77	F	CH <sub>3</sub> O	H
	79	F	CH <sub>3</sub>	H
55	80	Cl	Cl	H
	81	Cl	F	H
	82	Cl	Br	H
60	84	Cl	CH <sub>3</sub>	H
	85	Cl	CH <sub>3</sub> O	H
65	86	Cl	CF <sub>3</sub> O	H
	87	Cl	CH <sub>3</sub> S	H

## ES 2 353 124 T3

	93	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H
	94	CH <sub>3</sub> O	Cl	H
5	97	CF <sub>3</sub> O	Cl	H
	99	CH <sub>3</sub> S	Cl	H
10	100	CH <sub>3</sub> S	F	H
	101	CH <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub>	H
15	103	Cl	Cl	F
	104	Cl	Cl	Br
	105	Cl	Cl	CH <sub>3</sub> O
20	107	Cl	Cl	CH <sub>3</sub> S
	108	Cl	F	Cl
25	109	Cl	CH <sub>3</sub> O	Cl
	110	Cl	CF <sub>3</sub> O	Cl
30	111	Cl	CH <sub>3</sub> SO	Cl
	119	Cl	NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl
	120	F	F	F
35	122	F	F	CH <sub>3</sub>
	123	F	F	CH <sub>3</sub> O
	124	F	CH <sub>3</sub> O	F
40	125	F	CF <sub>3</sub> O	F
	131	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O
45	132	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	Cl
	133	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>
	135	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> S	H
50	136	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H

55 Tabla 2

60 La tabla 2 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es metilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 2 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 2 R<sup>1</sup> es etilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 2 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 2 R<sup>1</sup> es etilo en vez de metilo.

65

## ES 2 353 124 T3

### Tabla 3

La tabla 3 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es H y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 3 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 3 R<sup>5</sup> es H en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 3 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 3 R<sup>5</sup> es H en vez de metilo.

10

### Tabla 4

La tabla 4 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es H y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 4 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 4 R<sup>5</sup> es H en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 4 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 2, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 4 R<sup>5</sup> es H en vez de metilo.

20

### Tabla 5

La tabla 5 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es hidroximetilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 5 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 5 R<sup>5</sup> es hidroximetilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 5 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 5 R<sup>5</sup> es hidroximetilo en vez de metilo.

30

### Tabla 6

La tabla 6 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es hidroximetilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 6 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 6 R<sup>5</sup> es hidroximetilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 6 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 2, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 6 R<sup>5</sup> es hidroximetilo en vez de metilo.

40

### Tabla 7

La tabla 7 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es metoximetilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 7 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 7 R<sup>5</sup> es metoximetilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 7 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 7 R<sup>5</sup> es metoximetilo en vez de metilo.

50

### Tabla 8

La tabla 8 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es metoximetilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 8 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 8 R<sup>5</sup> es metoximetilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 8 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 2, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 8 R<sup>5</sup> es metoximetilo en vez de metilo.

60

### Tabla 11

La tabla 11 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 11 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 11 R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 11 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 11 R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo en vez de metilo.

## ES 2 353 124 T3

Tabla 12

La tabla 12 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 12 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 12 R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 12 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 2, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 12 R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo en vez de metilo.

10  
Tabla 13

La tabla 13 consta de 136 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (A); n es 0, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo, R<sup>5</sup> es 3-cianopropilo y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> tienen los valores indicados en la tabla 1. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 12 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 12 R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 136 de la tabla 12 son los mismos que los compuestos 2 a 136 de la tabla 2, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 12 R<sup>5</sup> es 1-metoxietilo en vez de metilo.

20  
Tabla 14

Los compuestos de la tabla 14 tienen la fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es CH, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla.

30

Compuesto	R <sup>5</sup>
1	H
2	CH <sub>3</sub>
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
5	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
6	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
7	<i>sec</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
8	<i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
9	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
10	HOCH <sub>2</sub>
11	HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
12	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>

55

60

65

ES 2 353 124 T3

5	13	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$
	14	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2$
	15	$\text{CH}_3 (\text{CH}_3\text{O}) \text{CH}$
	16	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{OCH}_2$
10	17	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{OC}_2\text{H}_4$
	18	$t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2$
	19	$t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OC}_2\text{H}_4$
15	20	$\text{NC-C}_2\text{H}_4$
	21	$\text{NC-}n\text{-C}_3\text{H}_6$
20	22	$\text{NC-}n\text{-C}_4\text{H}_8$
	23	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{CH}$
	52	$\text{C}_6\text{H}_5$
25	53	$4\text{-}t\text{-C}_4\text{H}_9\text{-C}_6\text{H}_4$
	54	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4$
	55	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
30	56	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$
	57	$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$
35	59	$3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_4$
	61	$3,5\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$
	65	$2\text{-Br-C}_6\text{H}_4$
40	66	$2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
	67	$2\text{-CH}_3\text{-4-Cl-C}_6\text{H}_3$
45	68	$2\text{-CH}_3\text{-5-F-C}_6\text{H}_3$
	69	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
	70	tien-2-ilo
50	71	tien-3-ilo
	90	$\text{Cl-}n\text{-C}_3\text{H}_6$

55

Tabla 15

60 La tabla 15 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es CH, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo y R<sup>5</sup> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 15 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 15 R<sup>1</sup> es etilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 15 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 15 R<sup>1</sup> es etilo en vez de metilo.

65

## ES 2 353 124 T3

### Tabla 16

La tabla 16 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); L Y M son ambos N, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 16 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 16 L es N en vez de CH. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 16 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 16 L es N en vez de CH.

10

### Tabla 17

La tabla 17 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); L y M son ambos N, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 17 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 15 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 17 L es N en vez de CH. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 17 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 15, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 17 L es N en vez de CH.

20

### Tabla 18

La tabla 18 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1), M es CH, L es N, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 18 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 18 L es N en vez de CH y M es CH en vez de N. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 18 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 18 L es N en vez de CH y M es CH en vez de N.

30

### Tabla 19

La tabla 19 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1), M es CH, L es N, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 19 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 15 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 19 L es N en vez de CH y M es CH en vez de N. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 19 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 15, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 19 L es N en vez de CH y M es CH en vez de N.

40

### Tabla 20

La tabla 20 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es C-Br, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 20 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 20 L es C-Br en vez de CH. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 20 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 20 L es C-Br en vez de CH.

50

### Tabla 21

La tabla 21 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es C-Br, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 21 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 15 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 21 L es C-Br en vez de CH. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 21 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 15, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 21 L es C-Br en vez de CH.

60

### Tabla 22

La tabla 22 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es C-F, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 22 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 22 L es C-F en vez de CH. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 22 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 22 L es C-F en vez de CH.

## ES 2 353 124 T3

### Tabla 23

La tabla 23 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es C-Cl, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 23 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 23 L es C-Cl en vez de CH. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 23 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 23 L es C-Cl en vez de CH.

10

### Tabla 24

La tabla 24 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es CH, K<sup>a</sup> y K<sup>b</sup> son H, V es Br, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 24 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 24 V es Br en vez de H. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 24 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 24 V es Br en vez de H.

20

### Tabla 25

La tabla 25 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es C-Br, K<sup>a</sup> y K<sup>b</sup> son H, V es Cl, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 25 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 21 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 25 V es Cl en vez de H. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 25 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 21, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 25 V es Cl en vez de H.

30

### Tabla 26

La tabla 26 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es N, L es C-Br, K<sup>a</sup> y K<sup>b</sup> son H, V es Br, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 26 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 21 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 26 V es Br en vez de H. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 26 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 21, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 26 V es Br en vez de H.

40

### Tabla 27

La tabla 27 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B2); M es N, L es CH, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 27 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 27 Ar es (B2) en vez de (B1). De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 27 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 27 Ar es (B2) en vez de (B1).

50

### Tabla 28

La tabla 28 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es un grupo de fórmula (B1); M es CH, L es C-Br, K<sup>a</sup>, K<sup>b</sup> y V son H, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 28 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 20 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 28 M es CH en vez de N. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 28 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 20, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 28 M es CH en vez de N.

60

### Tabla 31

Los compuestos de la tabla 31 tienen la fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (C); n es 0 y los valores de A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los indicados en la tabla. La cadena lateral amida del ácido alcanico está unida en la posición 3 del anillo de piridina en el grupo de de la fórmula (C) (denominadas 3-piridinas).

65

## ES 2 353 124 T3

Comp. N°	A <sup>4</sup>	A <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
3	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
5	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
11	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
12	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
13	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
20	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
23	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
24	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
25	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
26	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
47	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
48	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
49	H	5-Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
50	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
51	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
52	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
53	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
54	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
55	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
56	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

ES 2 353 124 T3

	63	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
5	64	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
	65	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
	66	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
10	73	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H
	74	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>
	75	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H
15	76	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>
	77	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
20	78	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	81	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
	82	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
25	83	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
	86	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
30	87	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
	88	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
	89	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
35	90	H	5-Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
	91	H	5-Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
40	92	H	5-Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	93	6-Cl	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
45	94	6-Cl	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
	95	6-Cl	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	96	6-Cl	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
50	97	6-Cl	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	98	6-Cl	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
55	99	6-Cl	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
	100	6-Cl	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
	144	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
60	145	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	146	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>
	147	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>
65	148	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -CN

ES 2 353 124 T3

	149	H	5-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -Cl
	150	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
5	151	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	152	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>sec</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
10	153	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	154	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	155	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub>
15	156	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
	157	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>
20	158	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	159	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>
	160	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> O) CH
25	161	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OCH <sub>2</sub>
	162	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
30	163	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OCH <sub>2</sub>
	164	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
	165	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
35	166	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
	167	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC- <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>
40	168	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C (CN) CH <sub>2</sub>
	197	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
45	198	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4- <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	199	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	200	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
50	201	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	202	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
55	204	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	205	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	206	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
60	208	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	209	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	210	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
65	211	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

ES 2 353 124 T3

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

212	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
213	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
214	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
215	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-2-ilo
216	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-3-ilo
235	H	5-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
236	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
237	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
238	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>sec</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
239	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
240	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
241	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub>
242	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
243	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
244	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OCH <sub>2</sub>
245	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
246	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OCH <sub>2</sub>
247	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
248	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
249	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
250	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC- <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>
251	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CN)CH <sub>2</sub>
279	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
280	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4- <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
281	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
282	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
283	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
284	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
286	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
288	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
292	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
293	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
294	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

## ES 2 353 124 T3

295	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
296	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
297	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-2-ilo
298	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-3-ilo
317	H	5-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl-n-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
318	El N-óxido del compuesto N° 2						
319	El N-óxido del compuesto N° 3						
320	El N-óxido del compuesto N° 5						

20 Tabla 32

Los compuestos de la tabla 32 tienen la fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (C); n es 0 y los valores de A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los indicados en la tabla. La cadena lateral amida del ácido alcanoico está unida a la posición 4 del anillo de piridina en el grupo de fórmula (C) (denominadas 4-piridinas).

Comp. N°	A <sup>4</sup>	A <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
5	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
6	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
7	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
8	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
9	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
10	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
11	6-Cl	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
12	6-Cl	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
13	6-Cl	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
14	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
15	6-Cl	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

ES 2 353 124 T3

	16	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5	17	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	18	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	19	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
10	20	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -CN
	21	H	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -Cl
	22	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
15	24	6-Cl	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
	25	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -CN
20	26	6-Cl	2-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -Cl
	27	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
	29	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
25	30	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	31	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
30	32	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>sec</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	33	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	34	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
35	35	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub>
	36	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
40	37	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>
	38	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	39	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>
45	40	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> O) CH
	41	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OCH <sub>2</sub>
50	42	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
	43	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OCH <sub>2</sub>
	44	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
55	45	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
	46	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC- <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>
60	47	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C (CN) CH <sub>2</sub>
	76	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
65	77	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4- <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	78	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

ES 2 353 124 T3

	79	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5	80	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	81	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	83	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
10	85	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	89	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
15	90	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	91	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
20	92	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	93	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
25	94	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-2-ilo
	95	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-3-ilo
	114	H	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl-n-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
30	115	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	116	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	117	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>sec</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
35	118	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	119	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
40	120	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub>
	121	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HOC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
	122	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>
45	123	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	124	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>
50	125	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> O) CH
	126	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OCH <sub>2</sub>
	127	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
55	128	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OCH <sub>2</sub>
	129	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
60	130	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
	131	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NC- <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>
	132	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C (CN) CH <sub>2</sub>
65	161	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

ES 2 353 124 T3

5	162	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	163	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	164	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	165	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
10	166	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	168	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
15	170	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	174	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	1175	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
20	176	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
25	177	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> -5-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	178	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	179	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-2-ilo
30	180	6-Cl	2-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tien-3-ilo

35 Tabla 33

Los compuestos de la tabla 32 tienen la fórmula general (1) donde Ar es un grupo de fórmula (C); n es 0 y los valores de A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los indicados en la tabla. La cadena lateral amida del ácido alcanoico está unida a la posición 2 del anillo de piridina en el grupo de fórmula (C) (denominadas 2-piridinas).

40

45

50

55

60

65

Comp. N°	A <sup>4</sup>	A <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	H	4-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2	H	4-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3	H	4-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4	H	4-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
5	H	4-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
6	H	4-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
7	4-Cl	6-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
8	4-Cl	6-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

## ES 2 353 124 T3

9	4-Cl	6-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
10	4-Cl	6-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
11	4-Cl	6-Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
12	4-Cl	6-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
13	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
14	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
15	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
16	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

20 Tabla 34

25 Los compuestos de la tabla 34 tienen la fórmula general (1) donde Ar es 6-benzotiazolilo (un grupo de fórmula (D1); n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto hay 90 compuestos en la tabla 34, donde el compuesto N° 1 tiene el mismo valor de R<sup>5</sup> que el compuesto N° 1 de la tabla 14, el compuesto N° 2 tiene el mismo valor de R<sup>5</sup> que el compuesto N° 2 de la tabla 14, y así sucesivamente.

30 Tabla 35

35 La tabla 35 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 6-benzotiazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 35 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 35 R<sub>1</sub> es etilo en vez de metilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 35 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 35 R<sub>1</sub> es etilo en vez de metilo.

40 Tabla 36

45 La tabla 36 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 5-benzotiazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 36 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 36 Ar es 5-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 36 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 36 Ar es 5-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

50 Tabla 37

55 La tabla 37 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 5-benzotiazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 37 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 35 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 37 Ar es 5-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 37 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 35, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 37 Ar es 5-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

60 Tabla 38

65 La tabla 38 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 6-benzoxazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 38 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 38 Ar es 6-benzoxazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 38 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 38 Ar es 6-benzoxazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

## ES 2 353 124 T3

### Tabla 39

La tabla 39 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 6-benzoxazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 39 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 35 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 39 Ar es 6-benzoxazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 39 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 35, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 39 Ar es 6-benzoxazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

10

### Tabla 40

La tabla 40 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 5-bencisoxazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 40 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 40 Ar es 5-bencisoxazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 40 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 40 Ar es 5-bencisoxazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

15

### Tabla 41

La tabla 41 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 5-(2,1,3-benzoxadiazolilo); n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 41 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 41 Ar es 5-(2,1,3-benzoxadiazolilo) en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 41 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 41 Ar es 5-(2,1,3-benzoxadiazolilo) en vez de 6-benzotiazolilo.

20

### Tabla 42

La tabla 42 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 2-cloro-6-benzotiazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 42 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 42 Ar es 2-cloro-6-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 42 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 42 Ar es 2-cloro-6-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

25

### Tabla 43

La tabla 43 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 2-bromo-6-benzotiazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 43 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 43 Ar es 2-bromo-6-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 43 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 43 Ar es 2-bromo-6-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

30

### Tabla 44

La tabla 44 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 2-metilamino-6-benzotiazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 44 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 44 Ar es 2-metilamino-6-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 44 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 44 Ar es 2-metilamino-6-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

35

### Tabla 45

La tabla 45 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 1-metil-5-indazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 45 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 45 Ar es 5-1-metilindazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 45 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 45 Ar es 1-metil-5-indazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

40

## ES 2 353 124 T3

### Tabla 46

La tabla 46 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 2-metil-5-indazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 46 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 46 Ar es 5-2-metilindazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 46 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 46 Ar es 2-metil-5-indazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

10

### Tabla 47

La tabla 47 consta de 90 compuestos de fórmula general (1); donde Ar es 2-metil-5-benzotiazolilo, n es 0, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo y R<sub>5</sub> tiene los valores indicados en la tabla 14. Por lo tanto el compuesto 1 de la tabla 47 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 34 excepto que en el compuesto 1 de la tabla 47 Ar es 2-metil-5-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo. De manera similar, los compuestos 2 a 90 de la tabla 47 son los mismos que los compuestos 2 a 90 de la tabla 34, respectivamente, excepto que en los compuestos de la tabla 47 Ar es 2-metil-5-benzotiazolilo en vez de 6-benzotiazolilo.

20

### Tablas 48 a 94

Las tablas 48 a 94 corresponden exactamente a las tablas 1 a 47 (es decir la tabla 48 corresponde exactamente a la tabla 1, la tabla 49 corresponde exactamente a la tabla 2, y así sucesivamente) la única diferencia es que en cada una de las tablas 48 a 94 n es 1 en vez de 0.

25

### Tablas 95 a 141

Las tablas 95 a 141 corresponden exactamente a las tablas 1 a 47 (es decir la tabla 95 corresponde exactamente a la tabla 1, la tabla 96 corresponde exactamente a la tabla 2, y así sucesivamente) la única diferencia es que en cada una de las tablas 95 a 141 n es 2 en vez de 0.

30

Los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar como se indica en los esquemas 1 a 4 más adelante, en los cuales Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tiene los significados que se les dio precedentemente, R<sup>6</sup> es H o C<sub>1-4</sub>alquilo, como se indicó, R<sup>3</sup> es H o C<sub>1-3</sub>alquilo, R<sup>b</sup> es H o C<sub>1-3</sub>alquilo, con la condición de que cuando R<sup>3</sup> y R<sup>b</sup> son ambos alquilo la cantidad total de sus átomos de carbono no exceda de 3, R<sup>e</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, bencilo opcionalmente sustituido o tienilmetilo opcionalmente sustituido, DMF es *N,N*-dimetilformamida, NBS es *N*-bromosuccinimida, NCS es *N*-clorosuccinimida y MCPBA es ácido *m*-cloroperbenzoico. Otras abreviaturas se definen en el texto.

35

Los compuestos de fórmula (1); en los que n es 0, se pueden preparar como se muestra en el esquema 1. Los ésteres de fórmula (2); en los que R<sup>6</sup> es C<sub>1-4</sub>alquilo, se pueden halogenar para dar haloésteres de fórmula (3); donde Hal es un átomo de halógeno como bromo, cloro o yodo, mediante reacción con un agente halogenante como *N*-bromosuccinimida, en un solvente adecuado como tetracloruro de carbono o acetonitrilo, en presencia de un radical iniciador como AIBN (azo-*isobutironitrilo*); y una fuente de luz, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Los compuestos de fórmula general (3) se hacen después reaccionar con alcanotioles de fórmula general R<sup>1</sup>SH, en presencia de una base como hidruro de sodio, en un solvente adecuado como DMF, para dar compuestos de fórmula general (6); o se hacen reaccionar con sales de alcanotiol R<sup>1</sup>S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, donde M es un metal como sodio o litio, en un solvente adecuado como DMF, para dar compuestos de fórmula general (6).

45

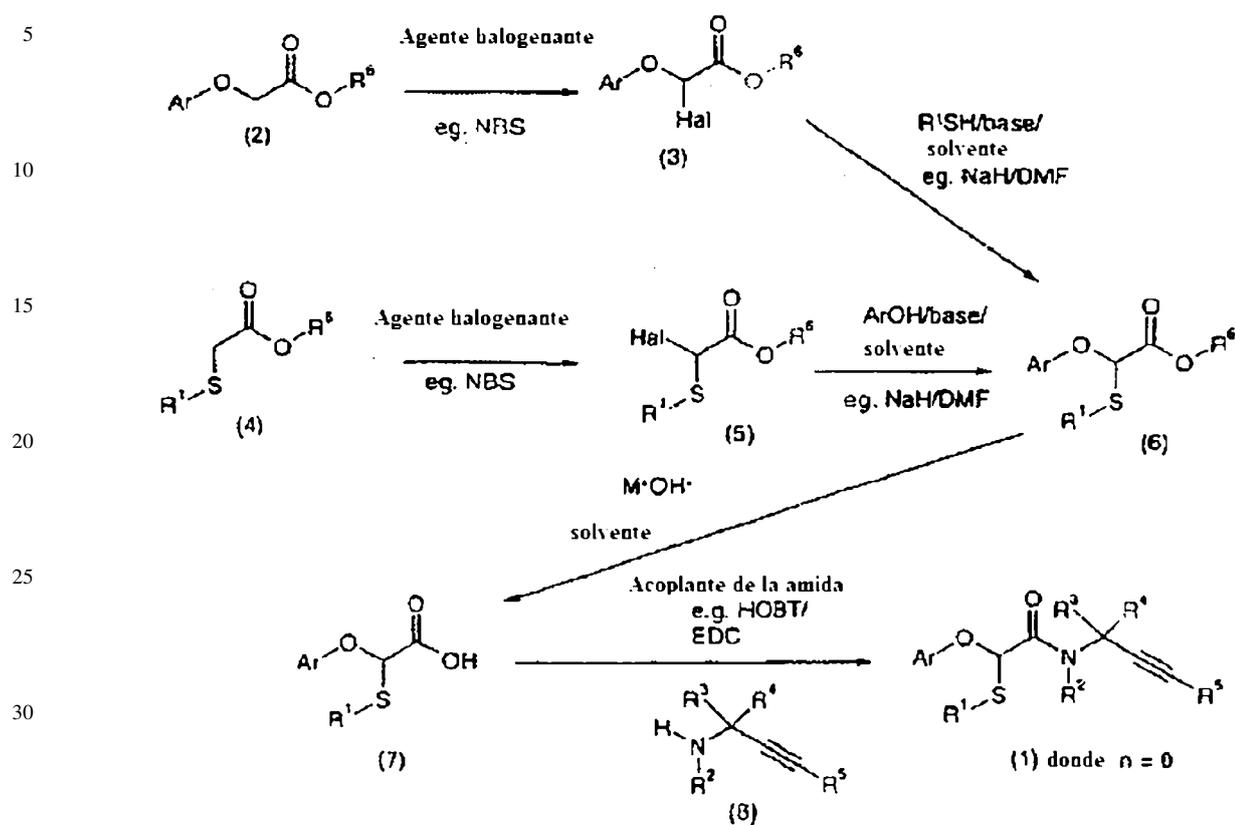
55

(Esquema pasa a página siguiente)

60

65

Esquema 1

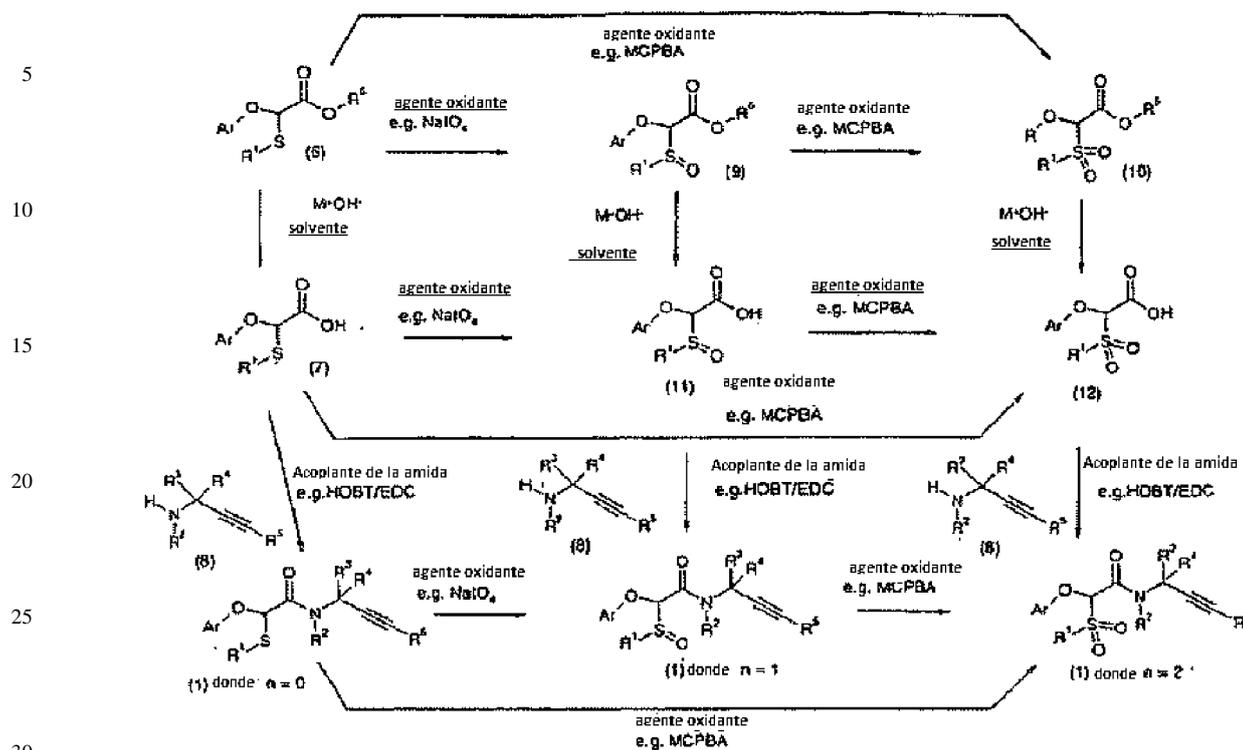


Alternativamente los ésteres de fórmula general (4) se halogenan para dar haloésteres de fórmula (5); donde Hal es un átomo de halógeno como bromo, cloro o yodo, mediante reacción con un agente halogenante como *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, en un solvente adecuado como tetracloruro de carbono o acetonitrilo, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente. Los haloésteres de fórmula (5) se hacen reaccionar con hidroxi(hetero)arilos ArOH, donde Ar es el definido antes, en presencia de una base como *t*-butóxido de potasio, carbonato de potasio o hidruro de sodio en un solvente adecuado como *t*-butanol, 1,4-dioxano o DMF a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, para dar compuestos de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (6) se hidrolizan a ácidos de fórmula (7) mediante reacción con un hidróxido de un metal alcalino M<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>, en un solvente adecuado como metanol acuoso, etanol o THF (tetrahidrofurano) a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Los ácidos de fórmula (7) se pueden condensar con aminas de fórmula (8); usando agentes de activación adecuados como HOBT (1-hidroxibenzotriazol) y EDC clorhidrato de (1-etil-3-*N,N*-dimetilaminopropil-carbodiimida); a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, para dar compuestos de fórmula general (1) en los que n es 0.

Los compuestos de fórmula general (1); en los que n es 1 o 2, se preparan por oxidación al estado de oxidación del sulfóxido (n es 1) o la sulfona (n es 2), como se muestra en el esquema 2. Por ejemplo, los ésteres de fórmula general (6) se pueden oxidar a sulfóxidos de fórmula (9) con un oxidante como peryodato de sodio en un solvente adecuado como etanol, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Las sulfonas de fórmula (10) se pueden preparar directamente a partir de compuestos de fórmula (6) con dos o más equivalente de un oxidante como ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA); en un solvente adecuado como diclorometano a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente, o a partir de sulfóxidos de fórmula (9) con uno o más equivalente de ácido *m*-cloroperbenzoico. Los sulfuros de fórmula (6); los sulfóxidos de fórmula (9) o las sulfonas de fórmula (10) se pueden hidrolizar a los ácidos correspondientes (7); (11) o (12) mediante reacción con un hidróxido de un metal alcalino en un solvente adecuado como etanol a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente seguido de acidificación. Los ácidos de fórmula (7); (11) o (12) se pueden condensar con aminas de fórmula (8); usando agentes de activación adecuados como HOBT y EDC, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente; para dar compuestos de fórmula general (1) en los que n es 0, 1 o 2.

65

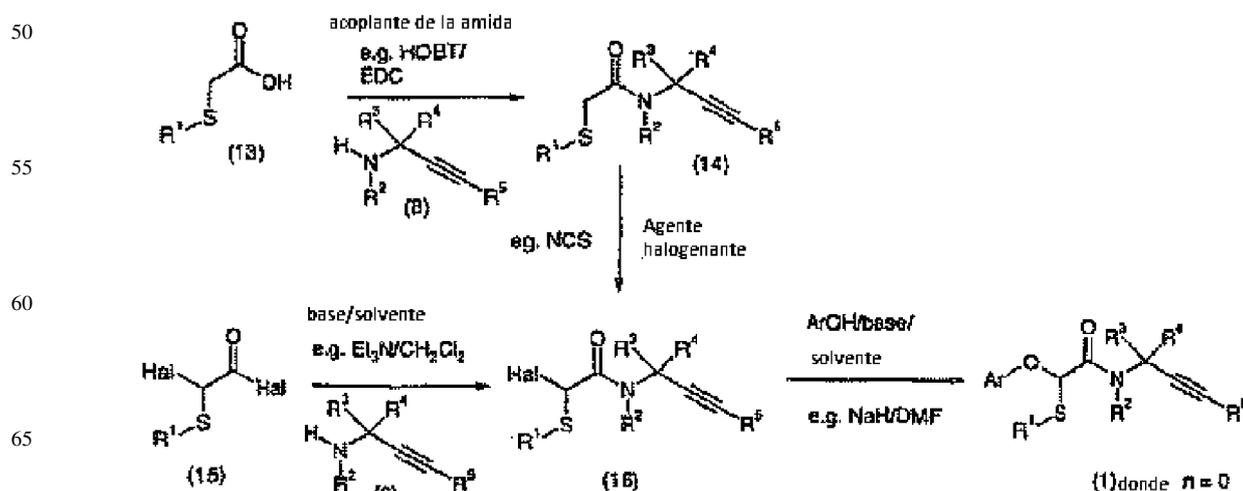
Esquema 2



De manera similar, los sulfóxidos de fórmula (11) y de fórmula (1) en los que n es 1 se pueden preparar a partir de sulfuros de fórmula (7) y de fórmula (1) en los que n es 0, respectivamente, usando oxidantes como metaperiodato de sodio o ácido *m*-cloroperbenzoico como se describió antes. Las sulfonas de fórmula (12) y de fórmula (1) en las que n es 2, se pueden preparar a partir de sulfuros de fórmula (7) y de fórmula (1) en los que n es 0, usando al menos dos equivalentes de oxidantes como ácido *m*-cloroperbenzoico, o a partir de sulfóxidos de fórmula (11) y de fórmula (1) en los que n es 1, usando uno o más equivalentes de oxidantes como ácido *m*-cloroperbenzoico, como se describió antes.

Los compuestos de fórmula (1) también se pueden preparar como se muestra en el esquema 3. Los ácidos de fórmula (13) se pueden condensar con aminas de fórmula (8); usando agentes de activación adecuados como HOBT y EDC, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, para dar compuestos de fórmula (14). Los compuestos de fórmula (14) se pueden halogenar a compuestos de fórmula (16) usando un agente halogenante como *N*-clorosuccinimida, en un solvente adecuado como tetracloruro de carbono o acetonitrilo, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente. Las amidas de fórmula (16) también se pueden preparar a partir de haluros de ácido de fórmula (15) mediante reacción con aminas de fórmula (8) en presencia de una base como trietilamina en un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Esquema 3



## ES 2 353 124 T3

Los halosulfuros de fórmula (16) se pueden hacer reaccionar con hidroxiheteroarilos ArOH, en presencia de una base como carbonato de potasio o hidruro de sodio, en un solvente adecuado como DMF, a una temperatura entre 0°C y 80°C, para dar compuestos de fórmula (1) en los que n es 0.

5 Según se muestra en el esquema 4, las aminas de fórmula general (20); que son ejemplos de aminas de fórmula general (8) en las que R<sup>2</sup> es H, se pueden preparar mediante alquilación de un aminoalquino protegido con sililo de fórmula general (18) usando una base adecuada, como *n*-butil litio, seguido de reacción con un agente alquilante adecuado R<sup>c</sup>LG, como un yoduro de alquilo, por ejemplo, yoduro de metilo, para formar un compuesto alquilado de fórmula general (19). En un procedimiento similar, un aminoalquino protegido con sililo de fórmula general (18) se puede hacer reaccionar con un derivado carbonilo R<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, por ejemplo formaldehído, usando una base adecuada, como *n*-butil litio, para proporcionar un aminoalquino (19) que contenga un residuo hidroxialquilo. El grupo protector sililo se puede después eliminar de un compuesto de fórmula (19) con, por ejemplo, un ácido acuoso para formar un aminoalquino de fórmula general (20). Los aminoalquinos de fórmula general (20) se pueden derivatizar posteriormente, por ejemplo cuando R<sup>3</sup> es un grupo hidroxialquilo, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (20) con un agente de sililación, por ejemplo cloruro de *t*-butildimetilsililo, para dar un derivado sililado en el oxígeno de fórmula general (21). Además, un compuesto de fórmula general (20) se puede tratar con una base, como hidruro de potasio o *bis*(trimetilsilil)amida potásica seguido de un compuesto R<sup>c</sup>LG, para dar un compuesto de fórmula general (22). En una secuencia alternativa, un compuesto de fórmula general (19) se puede tratar con una base, como *bis*(trimetilsilil)amida sódica o potásica, seguido de un compuesto R<sup>c</sup>LG, en el que LG representa un grupo saliente como un halógeno, o un éster sulfonato como OSO<sub>2</sub>Me, o OSO<sub>2</sub>-4-tolilo, por ejemplo yoduro de etilo, para dar, después de la eliminación del grupo protector sililo, compuestos de fórmula general (22).

Esquema 4

25

30

35

40

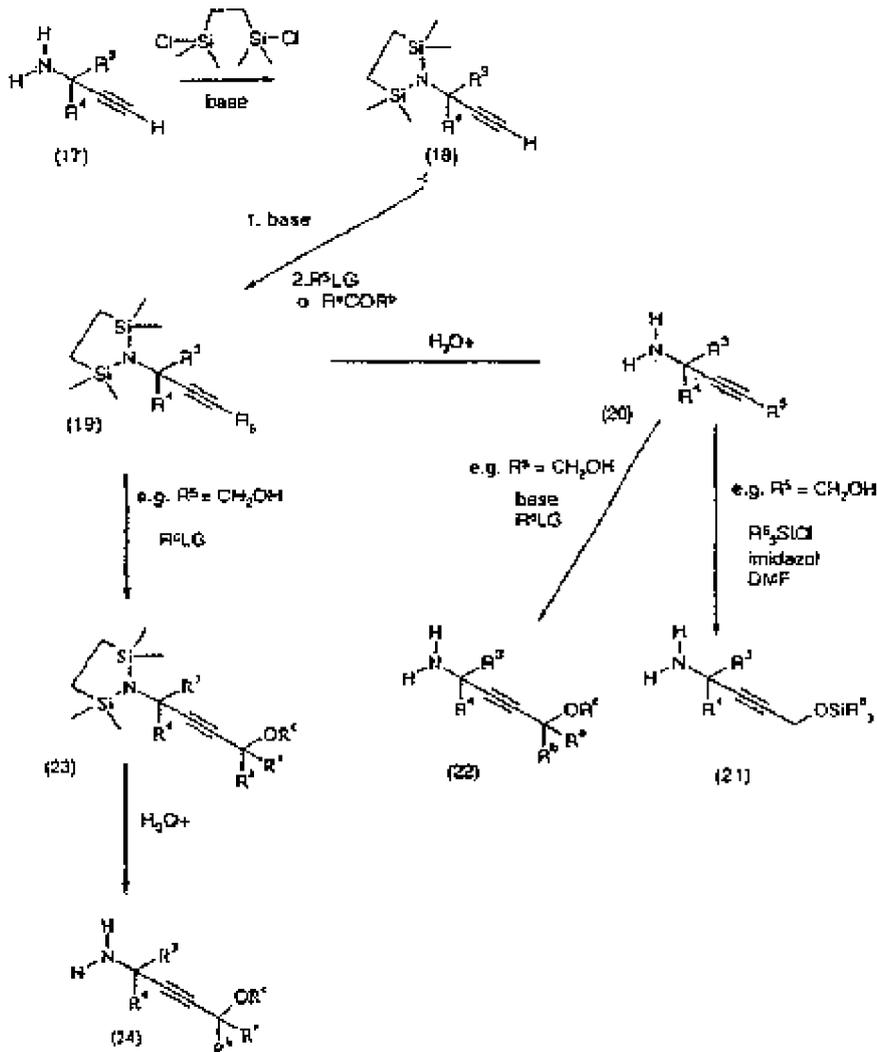
45

50

55

60

65



## ES 2 353 124 T3

Los aminoalquinos protegidos con sililo de fórmula general (18) se pueden obtener haciendo reaccionar aminas de fórmula general (17) con 1,2-bis-(clorodimetilsilil)etano en presencia de una base adecuada, como una base de una amina orgánica terciaria, por ejemplo, trietilamina.

- 5 Las aminas de fórmula general (17) se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar mediante métodos bibliográficos corrientes (consulte, por ejemplo, EP-A-0834498).

Los compuestos de fórmula (1) son fungicidas activos y se pueden usar para controlar uno o más de los patógenos siguientes: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo y otros *Pyricularia* spp. en otros huéspedes; *Puccinia triticina* ((o *recondita*); *Puccinia striiformis* y otras royas en trigo, *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* y otras royas en cebada, y royas en otros huéspedes (por ejemplo césped, centeno, café, peras, manzanas, cacahuates, remolacha azucarera, vegetales y plantas ornamentales); *Erysiphe cichoracearum* en cucurbitáceas (por ejemplo melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (oidio) en cebada, trigo, centeno y césped y otros oidios en varios huéspedes, como *Sphaerotheca macularis* en lúpulos, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en cucurbitáceas (por ejemplo pepino); *Leveillula taurica* en tomates, berenjena y pimiento verde, *Podosphaera leucotricha* en manzanas y *Uncinula necator* en vides; *Cochliobolus* spp., *Helminthosporium* spp., *Drechslera* spp., (*Pyrenophora* spp.); *Rhynchosporium* spp., *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) y *Phaeosphaeria nodorum* (*Stagonospora nodorum* o *Septoria nodorum*); *Pseudocercospora herpotrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo trigo, cebada y centeno); césped y otros huéspedes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en cacahuates y otros *Cercospora* spp. en otros huéspedes, por ejemplo remolacha azucarera, bananas, soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, fresas, vegetales, vides y otros huéspedes y otros *Botrytis* spp. en otros huéspedes; *Alternaria* spp. en vegetales (por ejemplo zanahorias); colza, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo trigo) y otros huéspedes; *Venturia* spp. (que incluye *Venturia inaequalis* (roña)) en manzanas, peras, frutas de drupa o carozo, frutos con cáscara y otros huéspedes; *Cladosporium* spp. en un rango de huéspedes que incluye cereales por ejemplo trigo) y tomates; *Monilinia* spp. en frutas de drupa, frutas con cáscara y otros huéspedes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo cucurbitáceas y otros huéspedes; *Phoma* spp. en colza, césped, arroz, patatas, trigo y otros huéspedes; *Aspergillus* spp. y *Aureobasidium* spp. en trigo, madera y otros huéspedes; *Ascochyta* spp. en guisantes, trigo, cebada y otros huéspedes; *Stemphylium* spp. (*Pleospora* spp.) en manzanas, peras, cebollas y otros huéspedes: enfermedades del verano (por ejemplo podredumbre amarga (*Glomerella cingulata*)). Podredumbre negra o mancha frogeye de la hoja (*Botryosphaeria obtusa*); manchas Brooks de la fruta (*Mycosphaerella pomi*); royas del cedro-manzana (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*); manchas de tinta (*Gloeodes pomigena*); manchita (*Schizothyrium pomi*) y podredumbre blanca (*Botryosphaeria dothidea*) en manzanas y peras; *Plasmopara viticola* en vides; otros mohos algodonosos, como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en soja, tabaco, cebollas y otros huéspedes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulos y *Pseudoperonospora cubensis* en cucurbitáceas; *Pythium* spp. (que incluye *Pythium ultimum*) en césped y otros huéspedes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates y otros *Phytophthora* spp. en vegetales, fresas, aguacate, pimiento, ornamentales, tabaco, cacao y otros huéspedes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz y césped y otros *Rhizoctonia* spp. en varios huéspedes como trigo y cebada, cacahuates, vegetales, algodón y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, cacahuates, patatas, colza y otros huéspedes; *Sclerotium* spp. en césped, cacahuates y otros huéspedes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en un rango de huéspedes que comprende césped, café y vegetales; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella* spp. en bananas, cacahuates, cítricos, nueces pecan, papaya y otros huéspedes; *Diaporthe* spp. en cítricos, soja, melón, peras, altramuza y otros huéspedes; *Elsinoe* spp. en cítricos, vides, aceitunas, nueces pecan, rosas y otros huéspedes; *Verticillium* spp. en un rango de huéspedes que incluye lúpulos, patatas y tomates; *Pyrenopeziza* spp. En colza y otros huéspedes; *Oncobasidium theobromae* en cacao causando raya vascular; *Fusarium* spp., *Typhula* spp., *Microdochium nivale*, *Ustilago* spp., *Urocystis* spp., *Tilletia* spp. y *Claviceps purpurea* en una diversidad de huéspedes pero particularmente trigo, cebada, césped y maíz; *Ramularia* spp. en remolacha azucarera, cebada y otros huéspedes; enfermedades post cosecha particularmente de frutas (por ejemplo *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum* y *Trichoderma viride* en naranjas, *Colletotrichum musae* y *Gloeosporium musarum* en bananas y *Botrytis cinerea* en uvas); otros patógenos en vides, fundamentalmente *Eutypa lata*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarius*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza tracheiphila* y *Stereum hirsutum*; otros patógenos en árboles (por ejemplo *Lophodermium seditiosum*) o madera, fundamentalmente *Cephaloscytus fragrans*, *Ceratocystis* spp., *Ophiostoma piceae*, *Penicillium* spp., *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergi* y *Aureobasidium pullulans*; y vectores fúngicos de enfermedades virales (por ejemplo *Polymyxa graminis* en cereales como el vector del virus del mosaico amarillo de la cebada (BYMV) y *Polymyxa betae* en remolacha azucarera como el vector de la rizomanía).

55 Los compuestos de fórmula (1) muestran una actividad particularmente buena contra la clase de patógenos Oomycete como *Phytophthora infestans*, especie *Plasmopara*, por ej. *Plasmopara viticola* y especie *Pythium* por ej. *Pythium ultimum*.

60 Un compuesto de fórmula (1) puede desplazarse acropetalmente, basipetalmente o localmente en el tejido de la planta para ser activo contra uno o más hongos.

Además, un compuesto de fórmula (1) puede ser suficientemente volátil para ser activo en fase vapor contra uno o más hongos de la planta. La invención proporciona por consiguiente un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1); o una composición que contenga un compuesto de fórmula (1); a una planta, a una semilla de una planta, al sitio de la planta o la semilla, o al suelo o cualquier otro medio de cultivo de la planta, por ejemplo una solución nutriente.

## ES 2 353 124 T3

El término “planta” como se usa aquí incluye plántulas, arbustos y árboles. Por otra parte el método fungicida de la invención incluye tratamientos protectores, curativos, sistémicos, erradicadores y antiesporulantes.

5 Los compuestos de fórmula (1) se usan preferentemente con fines agrícolas, hortícolas y para céspedes en forma de una composición.

Para aplicar un compuesto de fórmula (1) a una planta, a una semilla de una planta, al sitio de la planta o la semilla, o al suelo o cualquier otro medio de cultivo, un compuesto de fórmula (1) se formula habitualmente en una composición que contiene, además del compuesto de fórmula (1); un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, un surfactante (SFA). Los surfactantes son productos químicos capaces de modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo, interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) reduciendo la tensión en la interfase y por consiguiente produciendo cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsión y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto las formulaciones sólidas como las líquidas) comprendan, en peso, 0.0001 a 95%, más preferentemente 1 a 85%, por ejemplo 5 a 60%, de un compuesto de fórmula (1). La composición se usa generalmente para el control de hongos de modo que se aplique un compuesto de fórmula (1) a una dosis de 0.1 g a 10 kg por hectárea, preferentemente de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferentemente de 1 g a 1 kg por hectárea.

Cuando se usa un compuesto de fórmula (1) en desinfección de semillas, se usa a una dosis de 0.0001 g a 10 g (por ejemplo de 0.001 g a 0.05 g), preferentemente de 0.005 g a 10 g, más preferentemente de 0.005 g a 4 g, por kilogramo de semilla.

En otro aspecto la presente invención proporciona una composición fungicida que comprende una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) y un vehículo o diluyente adecuado para ello.

25 Incluso en otro aspecto la invención proporciona un método para combatir y controlar hongos en un sitio, que comprende tratar el hongo o el sitio del hongo con una cantidad fungicidamente eficaz de una composición que contiene un compuesto de fórmula (1).

Las composiciones se pueden elegir entre una serie de tipos de formulación, que incluyen polvos espolvoreables (DP), polvos solubles (SP), gránulos solubles en agua (SG), gránulos dispersables en agua (WG), polvos humectables (WP), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles con aceite (OL), líquidos de ultra bajo volumen (UL), concentrados emulsionables (EC), concentrados dispersables (DC), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), microemulsiones (ME), suspensiones concentradas (SC), aerosoles, formulaciones para nebulización/humo, suspensiones de cápsulas (CS) y formulaciones para tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegida en cualquier caso dependerá del propósito particular al que está destinada y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (1).

Los polvos espolvoreables (DP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (1) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, diatomita, tiza, tierras diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros excipientes sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla hasta un polvo fino.

Los polvos solubles (SP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (1) con una o más sales inorgánicas solubles en agua (como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más humectantes, uno o más dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. Después la mezcla se muele hasta un polvo fino. Composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos solubles en agua (SG).

Los polvos humectables (WP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (1) con uno o más diluyentes o excipientes sólidos, uno o más humectantes y, preferentemente, uno o más dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. Después la mezcla se muele hasta un polvo fino. Composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos dispersables en agua (WG).

Los gránulos (GR) también se pueden formar granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (1) y uno o más diluyentes o excipientes sólidos en polvo, o a partir de gránulos vacíos preformados mediante absorción de un compuesto de fórmula (1) (o una solución de éste, en un agente adecuado) en un material granular poroso (como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra activada, dolomita, tierras de diatomea o mazorcas de maíz, molidas) o mediante absorción de un compuesto de fórmula (1) (o una solución de éste, en un agente adecuado) en un material para núcleo duro (como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secado si es necesario. Los agentes que se usan comúnmente para ayudar a la absorción o adsorción comprenden solventes (como solventes alifáticos y solventes aromáticos de petróleo, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y adhesivos (como acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). Uno o más de otros aditivos también se pueden incluir en los gránulos (por ejemplo un emulsionante, un humectante o un dispersante).

65 Los concentrados dispersables (DC) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en agua o un solvente orgánico, como una cetona, un alcohol o un éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un surfactante (por ejemplo para mejorar la dilución en agua o para evitar la cristalización en un tanque de aspersión).

## ES 2 353 124 T3

Los concentrados emulsionables (EC) o las emulsiones de aceite en agua (EW) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en un solvente orgánico (que contenga opcionalmente uno o más humectantes, uno o más emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los solventes orgánicos adecuados para usar en los EC incluyen hidrocarburos aromáticos (como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; (SOLVESSO es una marca registrada), cetonas (como ciclohexanona o metilciclohexanona), alcoholes (como alcohol bencílico, alcohol furfúrico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (como dimetilamida de un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) e hidrocarburos clorados. Un producto EC se puede emulsionar espontáneamente al agregarlo a agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por aspersión a través de un equipo adecuado. La preparación de una EW implica obtener un compuesto de fórmula (1) ya sea líquido (si no es líquido a temperatura ambiente, se debe fundir a una temperatura razonable, generalmente por debajo de 70°C) o en solución (disolviéndolo en un solvente adecuado) y después emulsionando el líquido o la solución resultante en agua que contenga uno o más surfactantes SFA, con alto cizallamiento, para producir una emulsión. Los solventes adecuados para usar en las EW incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (como clorobencenos), solventes aromáticos (como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros solventes orgánicos adecuados que tengan baja solubilidad en agua.

Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más solventes con uno o más surfactantes, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (1) está presente inicialmente en el agua o en la mezcla de solvente/surfactante. Los solventes adecuados para usar en las ME incluyen los descritos precedentemente para usar en los EC o en las EW. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (cuál de los sistemas está presente se puede determinar por mediciones de conductividad) y puede ser adecuada para mezclar plaguicidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para la dilución en agua, quedando como una microemulsión o formando una emulsión de aceite en agua convencional.

Las suspensiones concentradas (SC) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula (1). Las SC se pueden preparar moliendo con perlas o bolas el compuesto sólido de fórmula (1) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden incluir uno o más humectantes en la composición y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. Alternativamente, un compuesto de fórmula (1) se puede moler en seco y luego agregar a agua, que contenga los agentes descritos precedentemente, para producir el producto final deseado.

Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (1) y un propelente adecuado (por ejemplo *n*-butano). Un compuesto de fórmula (1) también se puede disolver o dispersar en un medio adecuado (por ejemplo agua o un líquido miscible con agua, como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para usar en bombas de aspersión, no presurizadas, accionadas a mano.

Un compuesto de fórmula (1) se puede mezclar en estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contenga el compuesto.

Las suspensiones de cápsulas (CS) se pueden preparar de manera similar a la preparación de las formulaciones EW pero con una etapa de polimerización adicional de modo que se obtenga una dispersión acuosa de gotas de aceite, en la cual cada gota de aceite es encapsulada por una cubierta polimérica y contiene un compuesto de fórmula (1) y, opcionalmente, un excipiente o diluyente para éste. La cubierta polimérica se puede producir mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto de fórmula (1) y se pueden usar para el tratamiento de semillas. Un compuesto de fórmula (1) también se puede formular en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación controlada, lenta, del compuesto.

Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar las características biológicas de la composición (por ejemplo mejorar la humectación, la retención o distribución sobre superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la absorción o movilidad de un compuesto de fórmula (1)). Dichos aditivos incluyen surfactantes, aditivos para aspersión a base de aceites, por ejemplo ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (como aceite de soja y de colza); y mezclas de éstos con otros coadyuvantes biomejoradores (ingredientes que pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de fórmula (1)).

Un compuesto de fórmula (1) también se puede formular para usar en tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición en polvo, que comprende un polvo para tratamiento de semillas en seco (DS), un polvo soluble en agua (SS) un polvo dispersable en agua para tratamiento con una suspensión (WS); o como una composición líquida, que comprende un concentrado fluidificable (FS), una solución (LS) o una suspensión de cápsulas (CS). La preparación de composiciones DS, SS, WS, FS y LS es muy similar, respectivamente, a la de las composiciones DP, SP, WP, SC y DC descritas antes. Las composiciones para tratar semillas pueden incluir un agente que favorezca la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo un aceite mineral o una barrera formadora de película).

Los humectantes, dispersantes y emulsionantes pueden ser surfactantes de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

## ES 2 353 124 T3

Los surfactantes adecuados de tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.

5 Los surfactantes aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos; sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo Laurilsulfato de sodio); sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecilsulfonato de sodio, dodecilsulfonato de calcio, butilnaftaleno sulfonato y mezclas de di-*isopropil*- y tri-*isopropil*-naftaleno sulfonatos de sodio); éter sulfatos, alcohol éter sulfatos (por ejemplo laureth-3-sulfato de sodio); éter carboxilatos (por ejemplo laureth-3-carboxilato de sodio); ésteres fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres); por ejemplo la reacción entre Lauril alcohol y ácido tetrafosfórico; además estos productos pueden ser etoxilatos; sulfosuccinatos, sulfonatos de parafina u olefina, Lauratos y lignosulfonatos.

Los surfactantes adecuados de tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

15 Los surfactantes adecuados de tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas, con alcoholes grasos (como oleil alcohol o cetil alcohol) o con alquifenoles (como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloque (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos); óxidos de aminas (por ejemplo óxido de Lauril dimetil amina); y lecitinas.

Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica) y arcillas expansibles (como bentonita o atapulgita).

25 Un compuesto de fórmula (1) se puede aplicar mediante cualquiera de los medios conocidos de aplicación de compuestos fungicidas. Por ejemplo, se puede aplicar, formulado o sin formular, a cualquier parte de la planta, incluidos el follaje, los tallos, las ramas o raíces, la semilla antes de ser plantada o a cualquier otro medio en el cual las plantas estén creciendo o se vayan a plantar (como el suelo que rodea las raíces, o el suelo en general; el agua del arrozal o sistemas de cultivo hidropónico); directamente o puede ser asperjado sobre, espolvoreado sobre, aplicado por inmersión, aplicado como una formulación en crema o pasta, aplicado como un vapor o aplicado a través de la distribución o incorporación de una composición (como una composición granular o una composición envasada en una bolsa soluble en agua) en el suelo o en un ambiente acuoso.

35 Un compuesto de fórmula (1) también se puede inyectar en las plantas o asperjar sobre la vegetación usando técnicas de aspersión electrodinámicas u otros métodos de bajo volumen, o aplicar mediante sistemas de irrigación terrestres o aéreos.

40 Las composiciones para usar como preparaciones acuosas (soluciones o dispersiones acuosas) se suministran generalmente en forma de un concentrado que contiene una gran proporción del principio activo, donde el concentrado se agrega al agua antes de usar. Estos concentrados, que pueden incluir DC, SC, EC, EW, ME, SG, SP, WP, WG y CS, a menudo es necesario que resistan el almacenamiento durante períodos prolongados y, luego de dicho almacenamiento, que sean capaces de ser agregados al agua para formar preparaciones acuosas que permanezcan homogéneas durante un tiempo suficiente para permitir que sean aplicados mediante equipos de aspersión convencionales. Dichas preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (1) (por ejemplo 0.0001 a 45 10%, en peso) dependiendo del propósito para el cual van a ser utilizadas.

50 Un compuesto de fórmula (1) se puede usar en mezclas con fertilizantes (por ejemplo fertilizantes que contengan nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulación adecuados incluyen los gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen adecuadamente un máximo de 25% en peso del compuesto de fórmula (1).

Por consiguiente, la invención también proporciona una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula (1).

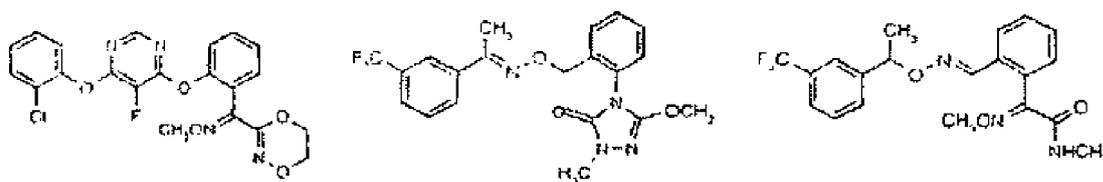
55 Las composiciones de esta invención pueden contener otros compuestos que tengan actividad biológica, por ejemplo micronutrientes o compuestos que tengan una actividad fungicida semejante o complementaria o que posean actividad reguladora del crecimiento de la planta, herbicida, insecticida, nematocida o acaricida.

60 Al incluir otro fungicida, la composición resultante puede tener un espectro de actividad más amplio o un mayor nivel de actividad intrínseca que el compuesto de fórmula (1) solo. Además, el otro fungicida puede tener un efecto sinérgico en la actividad fungicida del compuesto de fórmula (1).

El compuesto de fórmula (1) puede ser el único principio activo de la composición o puede estar mezclado con uno o más principios activos adicionales como un plaguicida, un fungicida, un herbicida sinérgico o un regulador del crecimiento de la planta, cuando sea adecuado. Un principio activo adicional puede: proporcionar una composición que tenga un espectro de actividad más amplio o una mayor persistencia en el sitio; potenciar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo aumentando la velocidad del efecto o superando la repelencia) del compuesto de fórmula (1); o ayudar a superar o evitar el desarrollo de resistencia a los componentes individuales. El principio activo adicional particular dependerá de la utilidad a la cual está destinada la composición.

## ES 2 353 124 T3

Los ejemplos de compuestos fungicidas que pueden estar contenidos en la composición de la invención son: AC 382042 (*N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida); acibenzolar-S-metil, alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azafenidina, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bentiavalicarb, biloxazol, bitertanol, blasticidina S, boscalid (nuevo nombre para nicobifen); bromuconazol, bupirimato, captafol, captan, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, CGA 41396, CGA 41397, quinometionato, clorbenziazona, clorotanol, clorozolinato, clozilacon, compuestos que contienen cobre como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Bordeaux, ciamidazosulfamida, ciazofamid (IKF-916); ciflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarb, di-2-piridil bisulfuro 1,1'-dióxido, diclofluanid, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiofosfato de O,O-di-iso-propil-S-bencilo, dimefluzol, dimetconazol, dimetirimol, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, dinocap, ditianon, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, (*Z*)-*N*-bencil-N([metil(metil-tioetilidenoaminocarbonil)amino]tio)-β-alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanil (AC 382042); fenciclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf, fluoroimidaz, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxixoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, butil carbamato de isopropanilo, isoprotiolano, kasugamicina, kresoxim-metil, LY 186054, LY 211795, LY 248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metalaxil M, metconazol, metiram, metiram-cinc, metominostrobin, metrafenona, MON65500 (*N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida); miclobutanil, NTN0301, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos organomercurio, orisastrobina, oxadixilo, oxasulfuron, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, óxido de fenazina, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftalida, picoxistrobina, polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrin, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, siltiofam (MON 65500); S-imazalil, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato sódico, espiroxamina, estreptomycin, azufre, tebuconazol, teclotalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tiabendazol, tiabenzamida, 2-(tiocianometil) benzotiazol, tiofanato-metil, tiram, tiadinil, timibenconazol, tolclófos-metil, tolilfluanid, triadimefon, triadimenol, triazbutil, triazoxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, trifumizol, triforina, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolin, XRD-563, zineb, ziram, zoxamida y compuestos de las fórmulas:



Los compuestos de fórmula (1) se pueden mezclar con el suelo, la turba u otro medio de arraigamiento para la protección de las plantas contra enfermedades fúngicas transmitidas por la semilla, transmitidas por el suelo o foliares.

Algunas mezclas pueden comprender principios activos que tengan propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes de modo que no se presten fácilmente para el mismo tipo de formulación convencional. En esas circunstancias se pueden preparar otros tipos de formulaciones. Por ejemplo, cuando un principio activo es un sólido insoluble en agua y el otro un líquido insoluble en agua, puede ser posible de todos modos dispersar cada principio activo en la misma fase acuosa continua mediante la dispersión del principio activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a la de una SC) pero dispersando el principio activo líquido como una emulsión (usando una preparación análoga a la de una EW). La composición resultante es una formulación en suspoemulsión (SE).

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes en los cuales se utilizan las abreviaturas siguientes:

ml = mililitros

p.f. = punto de fusión (sin corregir)

g = gramos

p.e.= punto de ebullición

THF = tetrahidrofurano

DMSO = dimetilsulfóxido

M+ = ión positivo

DMF = *N,N*-dimetilformamida

s = singulete

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

d = doblete

EDC = clorhidrato de 1-etil-3-*N,N*-dimetilamino-propilcarbodiimida

bs = singulete ancho

NMR = resonancia magnética nuclear

t = triplete

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

## ES 2 353 124 T3

q = cuartete                      TLC = cromatografía en capa delgada

m = multiplete                    glc = cromatografía gas-líquido

5 ppm = partes por millón        dec. = descomposición

M = molar

### 10 Ejemplo 1

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 4 de la tabla 1)*

#### 15 Paso 1

Se disolvió 2-bromo-2-(3,5-diclorofenoxi)acetato de t-butilo (1.0 g) en 1,4-dioxano (3 ml); y se agregó tiometóxido de sodio (0.218 g) a la mezcla. La suspensión de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se almacenó durante 18 horas. Se evaporó el solvente, se agregó agua y se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (100 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 2-metiltio-2-(3,5-diclorofenoxi)acetato de t-butilo como un sólido amarillo pálido (0.80 g) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.52 (9H,s); 2.19 (3H,s); 5.39 (1H,s); 6.92 (2H,d); 7.04 (1H, t).

#### Paso 2

30 Al producto del paso 1 (0.2 g) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente se le agregó una solución de hidróxido de sodio (0.050 g) en agua (1 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, el solvente se evaporó y después se agregaron agua y acetato de etilo. Se separó la fase acuosa, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y después se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 2-metiltio-2-(3,5-diclorofenoxi)acético como una goma de color amarillo pálido (0.153 g) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.21 (3H,s); 5.59 (1H,s); 6.95 (2H,s); 7.08 (1H,s)

#### 40 Paso 3

Se agregó trietilamina (0.1 ml) a una solución en agitación de clorhidrato de 4-amino-4-metil-pent-2-ino (0.077 g) en DMF (2 ml) para obtener una suspensión blanca. El producto del paso 2 (0.153 g) se agregó en DMF (1 ml) seguido de 1-hidroxibenzotriazol (HBOT, 0.078 g) y finalmente clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC, 0.110 g). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se almacenó durante 18 horas. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido amarillo (0.148 g); que se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:4 en volumen, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.145 g) p.f. 120-122°C.

50  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.16 (3H,s); 5.42 (1H,s); 6.58 (1H,bs); 6.94 (2H,d); 7.09 (1H,t).

Se preparó 4-amino-4-metil-pent-2-ino de la manera siguiente:

55

#### Paso 1

Se disolvió 3-amino-3-metilbutino (disponible comercialmente como solución acuosa al 90%; 16.6 g) en diclorometano (150 ml); se secó en sulfato de sodio y se filtró para dar una solución que contenía 14.9 g de amina. A una solución en agitación de amina en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, se le agregó trietilamina seca (48.4 ml). Después se agregó gota a gota 1,2-*bis*-(clorodimetilsilil)etano (38.98 g) en diclorometano (100 ml), manteniendo la temperaturas de reacción a 15°C mediante enfriamiento. La mezcla se agitó durante 3 horas, el sólido incoloro, que se había formado durante la reacción, se separó por filtración de la solución y el filtrado se evaporó para dar una pasta. La pasta se extrajo en hexano y se volvió a filtrar. El filtrado se evaporó y el aceite obtenido se destiló para dar 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano, (21.5 g); p.eb. 41°C a 0.06 mm Hg de presión.

65

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.16 (12H,s); 0.60 (4H,s); 1.48 (6H,s); 2.24 (1H,s).

## ES 2 353 124 T3

### Paso 2

El producto del paso 1 (13.0 g) en THF seco (140 ml) se enfrió hasta -70°C en atmósfera de nitrógeno con agitación y se le agregó una solución de *n*-butil litio (23.1 ml de una solución 2.5 M en hexanos) a una temperatura entre -65 y -70°C durante 5 minutos. Se permitió que la mezcla se calentara hasta -5°C y se le agregó yoduro de metilo (3.93 ml) gota a gota en el transcurso de 10 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta 10° C cuando se produjo una reacción exotérmica. La mezcla se mantuvo a 20°C mediante enfriamiento durante 2 horas y después se evaporó hasta un volumen pequeño. El residuo se disolvió en hexano, se filtró para eliminar el material insoluble y se evaporó para dar 1-(1,1-dimetil-2-butilil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano como un aceite amarillo, (13.0 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.10 (12H,s); 0.56 (4H,s); 1.40 (6H,s); 1.72 (3H,s).

### Paso 3

El producto del paso 2 (13.0 g) se agregó lentamente a ácido clorhídrico acuoso (35 ml, 4 M) a 0°C con agitación. La emulsión formada se agitó durante 0.5 hora después se llevó hasta pH 14 con hidróxido de sodio acuoso (4 M) mientras se mantenía la mezcla de reacción a 0°C enfriando en hielo. La mezcla acuosa se extrajo en diclorometano (tres veces) y los extractos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se hizo ácido mediante adición de un exceso de una solución saturada de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró a presión reducida hasta que se formó un precipitado incoloro. Se agregó hexano a la suspensión y el sólido se separó por filtración de la solución. El sólido se lavó con éter dietílico seco y se colocó al vacío para eliminar todos los solventes residuales y dar 4-amino-4-metil-pent-2-ino como un sólido incoloro, (5.0 g).

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm: 1.74 (6H,s); 1.82 (3H,s); 8.74 (3H, señal ancha).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 1, se condensó ácido 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio) acético con clorhidrato de 1-cloro-6-metilhept-4-in-6-ilamina para dar 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (compuesto N° 90 de la tabla 34) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.68 (6H,s); 1.92-2.00 (2H,m); 2.20 (3H,s); 2.40 (2H,t); 3.66 (2H,t); 5.54 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.22-7.26 (1H,dd); 7.58 (1H,d); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 1, se condensó ácido 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio) acético con clorhidrato de 1-cloro-6-metilhept-4-in-6-ilamina para dar 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (compuesto 149 de la tabla 31) como una goma incolora.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.04 (3H,t); 1.62 (6H,s); 1.92-2.04 (4H,m); 2.38-2.42 (2H,t); 3.68 (2H,t); 4.46 (1H,t); 6.30 (1H,s); 7.26 (1H,m); 8.28 (2H,m).

### Ejemplo 2

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metanosulfinil)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 4 de la tabla 48)*

A una solución de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metiltio)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (0.080 g) en diclorometano (3 ml) a 0°C se le agregó en porciones ácido *m*-cloroperbenzoico (0.077 g, 70% puro). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4-5 horas y después se almacenó durante 18 horas. La suspensión se disolvió en más diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se secó y se evaporó para dar un aceite incoloro (0.20 g). Este se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1 a 2:1 en volumen); para dar el compuesto del título (0.064 g) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Los datos de <sup>1</sup>H NMR se dan para la mezcla de diastereoisómeros.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.62, 1.64, 1.65 (4x3H,3s); 1.80 y 1.81 (2x3H,2s); 2.67 y 2.77 (2x3H,2s); 5.18 y 5.40 (2H,2s); 6.64 y 6.82 (2H,2bs) 6.98 y 7.06 (2x2H,2s); 7.10 y 7.12 (2H,2s).

### Ejemplo 3

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metanosulfonil)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 4 de la tabla 95)*

A una solución de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metiltio)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (0.042 g) en diclorometano (2 ml) a 0°C se le agregó en porciones ácido *m*-cloroperbenzoico (0.125 g, 70% puro). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4-5 horas y después se almacenó durante 18 horas. La suspensión

## ES 2 353 124 T3

se disolvió en más diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó en sulfato de magnesio y después se evaporó para dar un aceite incoloro (0.070 g). Éste se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:2 en volumen); para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.026 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66 (3H,s); 1.67 (3H,s); 1.82 (3H,s); 3.14 (3H,s); 5.27 (1H,s); 6.73 (1H,bs); 7.04 (2H,d); 7.15 (1H,t).

### Ejemplo 4

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(metiltio)-2-(quinolinil-6-oxi)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 14)*

#### Paso 1

Se agregaron *N*-bromosuccinimida (NBS, 4.37 g) y azo-isobutironitrilo (AIBN, cantidad catalítica) a 2-metiltioacetato de etilo (3.0 g) en tetracloruro de carbono (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó más NBS (0.30 g) y la reacción se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar 2-bromo-2-metiltioacetato de etilo (6.5 g); que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.30 (3H,s); 2.34 (3H,s); 4.26 (2H,q); 5.39 (1H,s).

#### Paso 2

Se disolvió *t*-butóxido de potasio en *t*-butanol (8 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó la 6-hidroxiquinolina (1.5 g) y la solución de color verde oscuro se agregó al producto del paso 1 (2.0 g). La reacción se agitó durante 20 minutos y se almacenó durante 18 horas, después se agitó durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó para dar un aceite marrón oscuro (1.75 g). El aceite se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:2 en volumen); para dar 2-metiltio-2-quinolin-6-oxiacetato de etilo como un aceite anaranjado (0.66 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35 (3H,t); 2.25 (3H,s); 4.34 (2H,m); 5.73 (1H,s); 7.25 (1H,d); 7.39 (1H,dd); 7.51 (1H,dd); 8.05 (1H,m); 8.08 (1H,m); 8.82 (1H,dd).

#### Paso 3

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 1, se hidrolizó 2-metiltio-2-quinolin-6-oxiacetato de etilo para dar ácido 2-metiltio-2-quinolinil-6-oxiacético.

#### Paso 4

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 1, el ácido del paso 3 se condensó con clorhidrato de 4-amino-4-metil-pent-2-ino para dar el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.64 (1H,s); 6.76 (1H,s); 7.28 (1H,d); 7.40 (1H,dd); 7.47 (1H,dd); 8.09 (1H,m); 8.84 (1H,dd).

### Ejemplo 5

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 3 de la tabla 31)*

#### Paso 1

Se agitaron 5-cloro-3-hidroxipiridina (1.30 g); 2-bromo-2-metiltioacetato de etilo (2.43 g, 70% puro) y carbonato de potasio anhidro (1.38 g) en DMF seca (15 ml) y se calentaron hasta 80°C con agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico (tres veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar un aceite, que se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1 en volumen); para dar 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2 metiltioacetato de etilo como un aceite anaranjado (0.65 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.34-1.38 (3H,t); 2.20 (3H,s); 4.30-4.38 (2H,m); 5.58 (1H,s); 7.38 (1H,m); 8.30-8.32 (2H,d).

## ES 2 353 124 T3

### Paso 2

El producto del paso 1 (0.62 g) en THF (10 ml) y agua (3 ml) que contenía hidróxido de sodio (0.19 g) se agitaron a 60°C durante 1.5 horas, después se enfriaron hasta temperatura ambiente y se almacenaron durante 18 horas. La mezcla se evaporó, el residuo se diluyó con agua y después se lavó con éter dietílico. La fracción acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar ácido 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio)acético, 0.48 g, como una goma de color amarillo.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.24 (3H,s); 5.72 (1H,s); 7.54 (1H,m); 8.34 (1H,s). 8.40 (1H,s); 9.52 (1H,bs).

### Paso 3

Se agregó trietilamina (0.40 ml) a una solución en agitación de clorhidrato de 4-amino-4-metil-pent-2-ino (0.25 g) en DMF (10 ml) para obtener una suspensión blanca. Se agregó ácido 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio)acético (0.46 g) en DMF seca (10 ml) seguido de HOBt (0.28 g) y EDC (0.40 g). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se almacenó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar una goma amarilla. La goma se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:1 en volumen) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (0.33 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (6H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 5.48 (1H,s); 6.62 (1H,bs); 7.38 (1H,m); 8.30-8.32 (2H,m).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con clorhidrato de 4-amino-4-metil-1-metoxipent-2-ino para dar 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(5-metoxi-2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 12 de la tabla 20) como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73 (6H,s); 2.21 (3H,s); 3.38 (3H,s); 4.12 (2H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.18 (1H,d); 7.74 (1H,dd); 8.06 (1H,d); 8.25 (1H,d); 8.82 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio)acético con clorhidrato de 4-amino-4-metil-1-metoxipent-2-ino para dar 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-metiltio-*N*-(5-metoxi-2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 25 de la tabla 31) como un aceite.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73 (6H,s); 2.17 (3H,s); 3.38 (3H,s); 4.12 (2H,s); 5.50 (1H,s); 6.63 (1H,bs); 7.38 (1H,t); 8.31 (1H,d); 8.33 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio)acético con clorhidrato de 3-amino-3-metil-butino para dar 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilbut-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 31) como un sólido marrón pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.72 (6H,s); 2.18 (3H,s); 2.40 (1H,s); 5.52 (1H,s); 6.64 (1H,s); 7.38 (1H,m); 8.32 (2H,m).

### Ejemplo 6

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(5-bromopiridil-3-oxi)-2-(metiltio)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 91 de la tabla 31)*

#### Paso 1

Se agregó 3,5-dibromopiridina (30.0 g) a una solución en agitación de metóxido de sodio (preparada a partir de 11.6 g de sodio) en metanol (120 ml) y se calentó a reflujo durante 70 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (1000 ml); se extrajo con éter dietílico y los extractos se combinaron, se lavaron con agua y se secaron en sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para dar 3-bromo-5-metoxipiridina como un líquido incoloro, que cristalizó lentamente en el almacenamiento (19.3 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.86 (3H,s); 7.35-7.37 (1H,m); 8.24-8.30 (2H,m).

## ES 2 353 124 T3

### Paso 2

Se mezcló el producto del paso 1 (11,58 g) con ácido bromhídrico acuoso (60 ml: 48% p/v) y se calentó a 120°C durante 48 horas con agitación. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 M). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos se descartaron. La fase acuosa se llevó a pH 6-7 con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado que se había formado se separó por filtración de la solución. El sólido se lavó con agua y se aspiró hasta sequedad al vacío para dar 5-bromo-3-piridinol como un sólido incoloro, (8.67 g); p.f. 151-154°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm: 7.52-7.54 (1H,m); 8.22-8.30 (2H,m); 10.50-10.80 (1H,bs).

### Paso 3

En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 5-bromo-3-piridinol con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(5-bromopiridil-3-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como un aceite anaranjado.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.32-1.36 (3H,t); 2.20 (3H,s); 4.30-4.38 (2H,m); 5.58 (1H,s); 7.52 (1H,m); 8.34 (1H,s); 8.40 (1H,s).

### Paso 4

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(5-bromopiridil-3-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(5-bromopiridil-3-oxi)-2-(metiltio)-acético como un sólido amarillo, p.f. 126-128°C (dec).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.24 (3H,s); 5.72 (1H,s); 7.68 (1H,m); 8.42 (2H,bs); 9.28 (1H,bs).

### Paso 5

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(5-bromopiridil-3-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar el compuesto del título como una goma amarilla.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68 (6H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 5.48 (1H,s); 6.62 (1H,bs); 7.52 (1H,m); 8.34 (1H,d); 8.42 (1H,m).

### Ejemplo 7

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metanosulfinil)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 3 de la tabla 78)*

Se trató 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (0.10 g) en etanol (4 ml) que contenía agua (4 ml) con peryodato de sodio (0.075 g) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se almacenó durante 18 horas, se agitó durante otras 8 horas, después se agregó más peryodato de sodio (0.045 g), la reacción se agitó durante 4 horas y después se almacenó durante 18 horas. Se agregó más peryodato de sodio (0.005 g), la mezcla se agitó durante 4 horas, después se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y se evaporó para dar el compuesto del título como una goma (0.070 g). El espectro de NMR fue compatible con el material que contenía una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.70(s) y 2.82(s) total de 3H; 5.22(s) y 5.46(s) total de 1H; 6.68 (s) y 6.88(s) total de 1H; 7.44(m) y 7.5 (m) total de 1H; 8.36-8.42 (2H,m).

### Ejemplo 8

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(5-bromopiridil-3-oxi)-2-(metanosulfonyl)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 91 de la tabla 125)*

Se agitó 2-(5-bromopiridil-3-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (0.114 g) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente y se le agregó ácido peracético (0.1 ml, 36% p/volumen en ácido acético). La mezcla se agitó durante 1.25 horas, se le agregó más ácido peracético (0.05 ml, 36% p/volumen en ácido acético) y la reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla se evaporó y la goma residual se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:1 en volumen) para dar el compuesto del título como una goma viscosa incolora (0.08 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: (1.67 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.84 (3H,s); 3.18 (3H,s); 5.32.(1H,s); 6.82 (1H,s); 7.66 (1H,m); 8.44 (1H,s); 8.46 (1H,s).

## ES 2 353 124 T3

### Ejemplo 9

*Este ejemplo ilustra la preparación de N-óxido de 2-(5-cloro-3-piridiloxi)-2-(metanosulfonyl)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 139 de la tabla 125)*

5 Se enfrió 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (0.11 g) en diclorometano (5 ml) hasta 0°C con agitación y se le agregó ácido cloroperbenzoico (0.85 g, 60% perácido) en porciones. Al completarse la adición la mezcla se agitó durante 0.5 hora, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se almacenó durante 18 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con  
10 carbonato ácido de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y después se evaporó para dar una goma amarilla. La goma se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título como una goma viscosa (0.030 g).

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.68 (6H,s); 1.82 (3H,s); 3.18 (3H,s); 5.50 (1H,s); 7.18 (1H,s); 7.24 (1H,s); 8.24 (1H,s).

### Ejemplo 10

20 *Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 34)*

#### Paso 1

25 Se agregó gota a gota 2-amino-6-metoxibenzotiazol (9.0 g) en DMF seca (10 ml) en el transcurso de 35 minutos a una solución en agitación de nitrito de *t*-butilo (9.9 ml) en DMF (40 ml) a 65°C. La temperatura de la mezcla se mantuvo <73°C durante la adición. Al completarse la adición de la solución de benzotiazol, la solución de color rojo oscuro se agitó durante otros 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico diluido (200 ml) y se diluyó con solución saturada de cloruro de sodio. La suspensión de color rojo oscuro se extrajo con éter dietílico, el sólido se filtró y después se lavó con más agua y éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se combinaron  
30 y la fracción acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar un sólido marrón. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1 en volumen); para dar 6-metoxibenzotiazol como un sólido incoloro (2.1 g).

35 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.89 (3H,s); 7.12 (1H,dd); 7.40 (1H,d); 8.01 (1H,d); 8.82 (1H,s).

#### Paso 2

40 El producto del paso 1 (1.2 g) en ácido bromhídrico (10 ml, 48%) se calentó a 120°C con agitación durante 6 horas y después se almacenó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de color amarillo pálido, caliente, produjo una suspensión al enfriarse. La suspensión se disolvió mediante agregado de agua, después la solución se ajustó a pH 6 por agregado de carbonato ácido de sodio y el sólido que precipitó se separó por filtración de la solución, se lavó con  
45 agua y se aspiró hasta sequedad. El sólido se disolvió en acetato de etilo, la solución se secó en sulfato de magnesio y se evaporó para dar 6-hidroxibenzotiazol como un sólido incoloro (1.05 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.07 (1H,dd); 7.91 (1H,d); 8.76 (1H,d); 9.18 (1H,s).

50

#### Paso 3

55 El producto del paso 2 (1.10 g); 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo (2.22 g, 73% puro) y carbonato de potasio anhidro (2.0 g) se agitaron en DMF seca (5 ml) a 80°C durante 0.5 hora y después se enfriaron hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado, se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido y después se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, se secó en sulfato de magnesio y se evaporó para dar una goma marrón. La goma se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1 en volumen); para dar 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como un sólido amarillo (0.50 g).

60 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37 (3H,t); 2.27 (3H,s); 4.30-4.42 (2H,m); 5.65 (1H,s); 7.28 (1H,m); 7.59 (1H,m); 8.08 (1H,d); 8.90 (1H,s).

#### Paso 4

65 A una solución en agitación del producto del paso 3 (0.50 g) en THF (4 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (0.076 g) en agua (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se hizo ácida con

## ES 2 353 124 T3

ácido sulfúrico diluido, se extrajo con éter dietílico, el extracto se secó en sulfato de magnesio y después se evaporó para dar ácido 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como un sólido amarillo pálido (0.45 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.28 (3H,s); 5.72 (1H,s); 7.28 (1H,dd); 7.60 (1H,m); 8.11 (1H,d); 8.99 (1H,s).

5

### Paso 5

Se trató una solución de clorhidrato de 4-amino-4-metilpent-2-ino ((0.252 g) en DMF seca (7 ml) con trietilamina (0.525 ml) con agitación. Se agregó 1-hidroxibenzotriazol (0.27 g) a la suspensión seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.363 g) seguido de una solución del producto del paso 4 (0,45 g) en DMF seca (3 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se almacenó durante 18 horas, se le agregó solución saturada de cloruro de sodio y después la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar una goma. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 1:1 en volumen) para dar el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido (0.42 g).

15

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78 (3H,s); 1.80 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.20 (3H,s); 5.54 (1H,s); 6.77 (1H,bs); 7.23 (1H,dd); 7.58 (1H,m); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s).

20

### Ejemplo 11

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metanosulfinil)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 81)*

25

A una solución en agitación de 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (0.12 g) en etanol (5 ml) se le agregó una solución de peryodato de sodio (0.154 g) en agua (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se almacenó durante 18 horas, se le agregó solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y después se evaporó para dar el compuesto del título como una goma incolora (0.090 g). El espectro de NMR fue compatible con el material que contenía una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.67 (3H,s); 1.69 (3H,s); 1.80(s) y 1.82(s) total de 3H; 2.72(s) y 2.83(s) total de 3H; 5.28 (s) y 5.53(s) total de 1H; 6.81(s) y 6.94(s) total de 1H; 7.29(dd) y 7.33(dd) total de 1H; 7.67(m) y 7.79(m) total de 1H; 8.09(m) y 8.94(m) total de 1H.

35

### Ejemplo 12

40

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(5-metoxi-2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 12 de la tabla 34)*

### Paso 1

45

A una solución en agitación de ácido 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético (0.248 g) en diclorometano seco (5 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (0.085 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se evaporó para dar cloruro de 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetilo como una goma marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.22 (3H,s); 5.82 (1H,s); 7.31 (1H,dd); 7.59 (1H,d); 8.20 (1H,d); 9.20 (1H,s).

### Paso 2

55

A una solución en agitación del producto del paso 1 (0.123 g) en diclorometano seco (5 ml) a temperatura ambiente se le agregó clorhidrato de 4-amino-4-metil-1-metoxipent-2-ino (0.078 g) seguido de trietilamina seca (0.13 ml). La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y después se evaporó para dar una goma marrón. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 1:1 en volumen) para dar el compuesto del título como una goma de color marrón pálido (0.113 g).

60

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.72 (3H,s); 1.73 (3H,s); 2.20 (3H,s); 3.39 (3H,s); 4.12 (2H,s); 5.56 (1H,s); 6.77 (1H,s); 7.22 (1H,dd); 7.58 (1H,m); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s).

65

El clorhidrato de 4-amino-4-metil-1-metoxipent-2-ino se preparó de la manera siguiente.

## ES 2 353 124 T3

### Paso 1

1-(1,1-Dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano (22.6 g) en THF seco (250 ml) se enfrió hasta -50°C en atmósfera de nitrógeno con agitación y se le agregó gota a gota una solución de *n*-butil litio (44 ml, solución 2.5 M en hexanos) en el transcurso de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 0.5 hora, se permitió que alcanzara -20°C, y después se hizo burbujear formaldehído en la mezcla hasta que no quedó más material de partida, según se determinó por análisis de GLC. Al completarse la reacción, la mezcla se trató con agua, la fase etérea se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (tres veces, se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 1-(1,1-dimetil-4-hidroxi-2-butinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano como un líquido amarillo pálido (24.96 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.00 (12H,s); 0.46 (4H,s); 1.32 (6H,s); 4.10 (2H,s).

### Paso 2

El producto del paso 1 (24.96 g) se trató con ácido clorhídrico acuoso diluido (300 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hora. La mezcla se lavó con éter dietílico (dos veces); la fase acuosa se evaporó, se destiló con tolueno (dos veces) para eliminar el agua residual, y el sólido residual obtenido se trituró con hexano para dar clorhidrato de 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino como un sólido de color crema (13.1 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.48 (6H,s); 4.06 (2H,s); 5.32 (1H,s); 8.64 (3H,s).

### Paso 3

A una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0.45 g, dispersión al 80% en aceite mineral) en DMF seca (2 ml) en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, se le agregó gota a gota en el transcurso de 5 minutos una solución del producto del paso 2 (0.75 g) en DMF seca (20 ml). La mezcla se agitó durante 2.75 horas a temperatura ambiente y después se le agregó una solución de yoduro de metilo (0.78 g) en DMF (5 ml). La reacción se agitó durante 2.5 horas, se almacenó durante 18 horas, después se vertió en agua, se extrajo con éter dietílico (tres veces) y se combinaron los extractos orgánicos. La fase orgánica combinada se extrajo con ácido clorhídrico diluido (tres veces) y los extractos ácidos acuosos se combinaron y evaporaron. El sólido residual se secó evaporándolo a presión reducida con tolueno (dos veces) para dar clorhidrato de 4-amino-4-metil-1-metoxipent-2-ino como una goma amarilla (0.8 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78 (6H,s); 3.40 (3H,s); 4.12 (2H,s); 8.90 (3H,broad signal).

### Ejemplo 13

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(quinazolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 16)*

### Paso 1

Se agregó gota a gota 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo (0.93 g, 73% puro) a una solución en agitación de 6-hidroxiquinazolina (0.447 g, preparación indicada en *J. Chem. Soc.* 1952, 4985) en DMF seca (5 ml) que contenía carbonato de potasio anhidro (0.845 g) y se calentó hasta 80°C. Al completarse la adición, la mezcla se agitó durante 0.5 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se almacenó durante 2 días. La suspensión marrón se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron para dar una goma roja. La goma se fraccionó por cromatografía en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1 en volumen); para dar 2-(quinazolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como una goma roja (0.25 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37 (3H,t); 2.25 (3H,s); 4.36 (2H,m); 5.75 (1H,s); 7.32 (1H,d); 7.71 (1H,dd); 8.02 (1H,d); 9.27 (1H,s); 9.33 (1H,s).

### Paso 2

A una solución en agitación del producto del paso 1 (0.24 g) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (0.040 g) en agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, se acidificó con ácido sulfúrico diluido y se extrajo con éter dietílico. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar ácido 2-(quinazolinil-6-oxi)-2-metiltioacético, como un sólido marrón (0.074 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 2.18 (3H,s); 5.18 (1H,s); 7.47 (1H,m); 7.79 (1H,dd); 7.99 (1H,d); 9.08 (1H,s); 9.41 (1H,s).

## ES 2 353 124 T3

### Paso 3

Se agregó trietilamina (0.086 ml) a una solución en agitación de clorhidrato de 4-amino-4-metil-pent-2-ino (0.041 g) en DMF seca (3 ml) para obtener una suspensión blanca. Se agregó 1-HOBT (0.044 g) seguido de EDC (0.060 g) y después se agregó el producto del paso 2 (0.074 g) en DMF seca (1 ml). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron para dar una goma marrón. La goma se fraccionó por cromatografía en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1 en volumen) para dar el compuesto del título como una goma de color marrón pálido (0.09 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (3H,s); 1.71 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.65 (1H,s); 6.70 (1H,s); 7.37 (1H,m); 7.69 (1H,dd); 8.06 (1H,d); 9.28 (1H,s); 9.36 (1H,s).

### 15 Ejemplo 14

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 4 de la tabla 1) por una ruta alternativa a la descrita en el ejemplo 1*

### 20 Paso 1

Se agregó trietilamina (1.84 ml) a una solución en agitación de clorhidrato de 4-amino-4-metil-pent-2-ino (1.278 g) en DMF (5 ml) para obtener una suspensión blanca. Después se agregó ácido metiltioacético (1.0 g) en DMF (5 ml) a la amina, seguido de HOBT (1.27 g) y finalmente EDC (1.806 g). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se almacenó durante 18 horas. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se filtraron y evaporaron para dar 2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido amarillo anaranjado (1.9 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.63 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.13 (3H,s); 3.14 (2H,s); 6.95 (NH,s).

### 35 Paso 2

El producto del paso 1 (0.824 g) se disolvió en tetracloruro de carbono (15 ml) con calentamiento. Después la solución se enfrió hasta 0°C, se agregó gradualmente N-clorosuccinimida (NCS, 0.653 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la succinimida y el líquido resultante se evaporó para dar 2-(cloro)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un aceite transparente (1.4 g); que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.64 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.29 (3H,s); 5.32 (1H,s); 6.57 (NH,s).

### 45 Paso 3

A una solución en agitación de 3,5-diclorofenol (0.163 g) en DMF (8 ml) se le agregó carbonato de potasio (0.151 g); seguido del producto del paso 2 (0.20 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se almacenó durante 18 horas y después se agitó durante otras 3 horas a 80°C. Se le agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua seguido de hidróxido de sodio acuoso diluido (10 ml); después el extracto se secó en sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite anaranjado (0.350 g). Éste se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice (40-60 mesh) eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:4 en volumen); para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.030 g).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 14, se hizo reaccionar 6-hidroxibenzoxazol (preparación descrita en la patente de los Estados Unidos N° 6,130,217) con 2-cloro-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida para dar 2-(benzoxazolil-6-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 38) como una goma de color rosado pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.20 (3H,s); 5.51 (1H,s); 6.76 (1H,s); 7.10 (1H,dd); 7.27 (1H,m); 7.72 (1H,d); 8.08 (1H,s).

65

## ES 2 353 124 T3

### Ejemplo 15

*Este ejemplo ilustra la preparación de los enantiómeros individuales de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 4 de la tabla 1)*

Una mezcla racémica de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida se separó en 2 enantiómeros individuales eluyendo la mezcla racémica a través de una columna de HPLC quiral preparativa [Chiralpac AD (Daicel 5 cm x 50 cm) con *n*-hexano/propan-2-ol (7:3 en volumen). Se midieron las rotaciones ópticas de los enantiómeros individuales en propan-2-ol. Isómero A +1.952° e isómero B -1.949°.

### Ejemplo 16

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(2,6-dicloro-4-piridiloxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 11 de la tabla 32)*

#### Etapa 1

*Preparación de ácido etil 2-(2,6-dicloro-4-piridiloxi)-2-(metiltio)acético*

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 4, se hizo reaccionar 2,6-dicloro-4-hidroxipiridina con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(2,6-dicloro-4-piridiloxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como un aceite amarillo pálido.

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(2,6-dicloro-4-piridiloxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(2,6-dicloro-4-piridiloxi)-2-(metiltio)acético como una goma amarilla.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.24 (3H,s); 5,69 (1H,s); 6,94 (2H,s).

#### Etapa 2

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(2,6-dicloro-4-piridiloxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(2,6-dicloro-4-piridiloxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido incoloro, p.f. 141-142°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.67 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.20 (3H,s); 5.52 (1H,s); 6.46 (1H,s); 6.92 (2H,s).

### Ejemplo 17

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-etiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 4 de la tabla 2)*

#### Paso 1

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 4, se hizo reaccionar 3,5-diclorofenol con 2-bromo-2-(etiltio)acetato de etilo (preparado a partir de 2-(etiltio)acetato de etilo en un procedimiento similar al del método descrito en el paso 1 del ejemplo 4 para 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo) para dar 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(etiltio)acetato de etilo como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20 (3H,t); 1.33 (3H,t); 2.75 (2H,m); 4.31 (2H,m); 5.55 (1H,s); 6.91 (2H,d); 7.05 (1H,t).

#### Paso 2

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 1, se hidrolizó 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(etiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(etiltio)acético como una goma.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.27 (3H,m); 2.80 (2H,m); 5.60(1H,s); 6.93 (2H,d); 7.07 (1H,t).

#### Etapa 2

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(etiltio)acético con clorhidrato de 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-etiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.28 (3H,s); 1.66 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.27 (2H,m); 5.44 (1H,s); 6.54 (1H,s); 6.92 (2H,d); 7.08 (1H,m).

## ES 2 353 124 T3

### Ejemplo 18

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(bencisoxazolil-5-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 40)*

5 A una solución en agitación de 5-hidroxi-bencisoxazol (0.15 g, preparación descrita en *J Heterocyclic Chem* (1986); 27, 897) en 1,4-dioxano seco (3 ml) se le agregó hidruro de sodio (0.049 g, dispersión al 60% en aceite mineral). Una vez que cesó la efervescencia, se agregó una solución de 2-cloro-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (0.229 g) en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y después se almacenó durante 2 días. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso diluido y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó en sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar una goma marrón que se fraccionó por cromatografía (sílice; CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1 en volumen) para dar 2-(bencisoxazolil-5-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como una goma marrón, 0.053 g.

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.68 (3H,s); 1.69 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.20 (3H,s); 5.46 (1H,s); 6.63 (1H,s); 6.88 (1H,m); 7.11 (1H,dd); 7.71 (1H,d); 9.02 (1H,s).

### Ejemplo 19

20 *Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3,8-dibromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 26) Stage 1: Etapa 1: Preparación de 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina*

#### Paso 1

25 *Preparación de 6-amino-3,8-dibromoquinolina*

30 Se suspendió 3,8-dibromo-6-nitroquinolina (48.5 g, preparada según se describe en *J Am Chem Soc* (1955); 77, 4175-4176) en ácido clorhídrico concentrado (400 ml) a temperatura ambiente y se agregó polvo de hierro (27 g, reducido con hidrógeno) en porciones, permitiendo que la temperatura de la reacción se elevara hasta 73°C durante las adiciones. La suspensión de color amarillo brillante que se produjo inicialmente se tornó de color marrón oscuro durante las etapas finales de la reacción. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se basificó con hidróxido de sodio acuoso (10 M) hasta que la reacción alcanzó pH 10. Se agregó acetato de etilo a la suspensión, la mezcla se mezcló bien y después se filtró a través de un lecho de dolomita. La fracción orgánica se separó y la fracción acuosa se volvió a extraer con más acetato de etilo. El material insoluble que se había separado por filtración de la solución se volvió a extraer con acetona caliente y las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con carbonato ácido de sodio acuoso, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar 6-amino-3,8-dibromoquinolina como un sólido marrón, 34.7 g.

40 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.09 (2H,s); 6.76 (1H,s); 7.52 (1H,s); 8.03 (1H,s); 8.71 (1H,s).

#### Paso 2

45 *Preparación de 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina*

50 Se suspendió 6-amino-3,8-dibromoquinolina (1.1 g) en ácido fosfórico (10 ml) que contenía agua (10 ml) y se calentó en un tubo de vidrio sellado a 180°C durante 4 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó en sulfato de magnesio, se evaporó a presión reducida y el sólido residual se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo) para dar 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina, 0.4 g, como un sólido marrón pálido.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.97 (1H,s); 7.69 (1H,s); 8.09 (1H,s); 8.72 (1H,s).

55 Etapa 2

En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(3,8-dibromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como una goma de color amarillo pálido.

60 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H,t); 2.24 (3H,s); 4.29-4.41 (2H,m); 5.69 (1H,s); 7.12 (1H,d); 7.88 (1H,d); 8.22 (1H,d); 8.89 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(3,8-dibromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(3,8-dibromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como un sólido amarillo pálido.

65 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.26 (3H,s); 5.71 (1H,s); 7.17 (1H,d); 7.89(1H,d); 8.27 (1H,d); 8.88(1H, d).

## ES 2 353 124 T3

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(3,8-dibromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(3,8-dibromoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido incoloro, p.f. 178-179°C.

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.84 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.60 (1H,s); 6.66 (1H,s); 7.17 (1H,d); 7.85 (1H,d); 8.27 (1H,d); 8.91 (1H,s).

### Ejemplo 20

10

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 20)*

15 En un procedimiento similar al del paso uno del ejemplo 5, se hizo reaccionar 3-bromo-6-hidroxiquinolina (preparación descrita en *Liebigs Ann Chem* (1966); 98-106) con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como una goma de color amarillo pálido.

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.34 (3H,t); 2.24 (3H,s); 4.30-4.38 (2H,m); 5.70 (1H,s); 7.14 (1H,m); 7.48-7.52 (1H,dd); 8.02 (1H,d); 8.22 (1H,s); 8.80 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se convirtió 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo en ácido 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como un sólido incoloro, p.f. 166-167°C.

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (3H,s); 5.76 (1H,s); 7.20 (1H,m); 7.50-7.54 (1H,dd); 8.01 (1H,d); 8.28 (1H,s); 8.78 (1H,s).

30 En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido incoloro, p.f. 135-137°C.

35  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (3H,s); 1.71 (3H,s); 1.83 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.18 (1H,d); 7.47 (1H,dd); 8.05 (1H,d); 8.24 (1H,d); 8.82 (1H,m).

### Ejemplo 21

40 *Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-cloroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 23)*

#### Etapa 1

#### *Preparación de 3-cloro-6-hidroxiquinolina*

45

A una solución en agitación de 3-bromo-6-hidroxiquinolina (1.0 g) en *N*-metilpirrolidin-2-ona (12 ml, desoxigenada por burbujeo de nitrógeno través de la solución) se le agregó cloruro de cobre(1) (1.10 g) y cloruro de potasio (1.66 g). La mezcla se calentó a 120°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno y después durante 2 horas a 170°C.

50

55 La reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se agregó acetato de etilo y la mezcla se agitó para disolver el producto requerido. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y el material insoluble se lavó con acetato de etilo caliente. Las fracciones de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron a presión reducida para dar un sólido. El sólido se fraccionó por cromatografía (sílice; acetato de etilo/hexano 9:1 en volumen) para dar 3-cloro-6-hidroxiquinolina (0.7 g), como un sólido incoloro.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.06 (1H,d); 7.35 (1H,dd); 7.91 (1H,d); 7.96 (1H,d); 8.59 (1H,d); 9.55 (1H,s).

60

#### Etapa 2

65 En un procedimiento similar al del ejemplo 18, se hizo reaccionar 3-cloro-6-hidroxiquinolina con 2-cloro-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida para dar 2-(3-cloroquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido incoloro, p.f. 105°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (3H,s); 1.71 (3H,s); 1.83 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.20 (1H,d); 7.47 (1H,dd); 8.07 (1H,d); 8.08 (1H,s); 8.73 (1H,d).

## ES 2 353 124 T3

### Ejemplo 22

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-fluoroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 22)*

5

#### Paso 1

#### *Preparación de 3-fluoro-6-hidroxiquinolina*

10 A una solución en agitación de 3-bromo-6-hidroxiquinolina (0.67 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml) enfriada a -78°C en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota una solución de n-butil litio (2.4 ml, solución 2.5 M en hexanos) de modo que la reacción se mantuviera por debajo de -72°C. La suspensión anaranjada que se produjo se agitó a -78°C y se le agregó gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (0.97 g) en tetrahidrofurano (10 ml) manteniendo la reacción por debajo de -68°C durante la adición. La solución roja que se formó se agitó, 15 permitiendo que la reacción alcanzara gradualmente la temperatura ambiente. La solución se trató con agua después se llevó a pH 4-5 con ácido clorhídrico acuoso. La emulsión que se formó se extrajo con acetato de etilo, se separó y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. La goma residual se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo) para dar un sólido anaranjado que contenía el producto deseado.

20

En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 3-fluoro-6-hidroxiquinolina con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(3-fluoroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como una goma.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35 (3H,t); 2.24 (3H,s); 4.29-4.40 (2H,m); 5.71 (1H,s); 7.20 (1H,d); 7.46 (1H,dd); 7.69 (1H,dd); 8.07 (1H,d); 8.71 (1H,dd).

30 En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(3-fluoroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(3-fluoroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como un sólido amarillo pálido que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

35 En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(3-fluoroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(3-fluoroquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como una goma incolora.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.83 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.23 (1H,d); 7.42 (1H,dd); 7.71 (1H,dd); 8.09 (1H,d); 8.71 (1H,d).

### 40 Ejemplo 23

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(isoquinolinil-7-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 18)*

45 En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 7-hidroxiquinolina (comercial) con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(isoquinolinil-7-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como un aceite rojo.

50 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37 (3H,t); 2.25 (3H,s); 4.30-4.42 (2H,m); 5.75 (1H,s); 7.37 (1H,m); 7.50 (1H,dd); 7.62 (1H,dd); 7.80 (1H,d); 8.47 (1H,d); 9.18 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(isoquinolinil-7-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(isoquinolinil-7-oxi)-2-(metiltio)acético como un sólido marrón pálido.

55 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.17 (3H,s); 6.22 (1H,s); 7.92 (1H,dd); 7.97 (1H,d); 8.27 (1H,d); 8.37 (1H,d); 8.58 (1H,d); 9.66 (1H,s).

60 En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(isoquinolinil-7-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(isoquinolinil-7-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido blancuzco, p.f. 167-168°C.

65 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.68 (3H,s); 1.69 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.65 (1H,s); 6.73 (1H,s); 7.42 (1H,m); 7.46 (1H,dd); 7.62(1H,d); 7.82 (1H,d); 8.49 (1H,d); 9.19 (1H,s).

## ES 2 353 124 T3

### Ejemplo 24

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(isoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 27)*

En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 6-hidroxiisoquinolina (preparación descrita en *J Org. Chem. (1953); 18, 3345* con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(isoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como una goma anaranjada.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (3H,t); 2.25 (3H,s); 4.29-4.42 (2H,m); 5.76 (1H,s); 7.20 (1H,m); 7.38 (1H,dd); 7.57 (1H,d); 7.93 (1H,d); 8.48 (1H,d); 9.15 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(isoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(isoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético. El ácido se obtuvo acidificando ligeramente (pH 5) la solución acuosa y eliminando el agua mediante evaporación a presión reducida. El ácido requerido y los residuos inorgánicos se usaron directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 2.19 (3H,s); 5.67 (1H,s); 7.03 (1H,d); 7.23 (1H,dd); 7.49 (1H,d); 7.82 (1H,d); 8.18 (1H,d); 8.87 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(isoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(isoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como una goma incolora.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68 (3H,s); 1.69 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.67 (1H,s); 6.74 (1H,s); 7.25 (1H,m); 7.35 (1H,dd); 7.58 (1H,d); 7.96 (1H,d); 8.49 (1H,d); 9.17 (1H,s).

### Ejemplo 25

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(2,1,3-benzoxadiazolil-5-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 41)*

En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol (comercial) con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(2,1,3-benzoxadiazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como un sólido amarillo pálido, p.f. 77-79°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (3H,t); 2.26 (3H,s); 4.32-4.38 (2H,q); 5.64 (1H,s); 6.98 (1H,m); 7.22-7.26 (1H,dd); 7.78 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(2,1,3-benzoxadiazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido etil 2-(2,1,3-benzoxadiazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acético como una goma.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.30 (3H,s); 5.72 (1H,s); 7.06 (1H,d); 7.22-7.26 (1H,dd); 7.82 (1 H,d).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido etil 2-(2,1,3-benzoxadiazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(2,1,3-benzoxadiazolil-5-oxi)-2-metiltio-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido marrón pálido, p.f. 120-122°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5,58 (1H,s); 6.56 (1H,s); 7.06 (1H,m); 7.24 (1H,dd); 7.82 (1H,d).

### Ejemplo 26

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(2-bromobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 43)*

#### Etapa 1

#### Preparación de 2-bromo-6-hidroxibenzotiazol

#### Paso 1

En un procedimiento similar al descrito en la patente de los Estados Unidos N° 4873346 para la preparación de 2-cloro-6-metoxibenzotiazol, 2-amino-6-metoxibenzotiazol (comercial) se convirtió en 2-bromo-6-metoxibenzotiazol (sólido amarillo pálido, p.f. 53-54°C) usando bromuro de cobre(1) en lugar de cloruro de cobre(1).

## ES 2 353 124 T3

### Paso 2

A una solución en agitación de 2-bromo-6-metoxibenzotiazol (0.67 g) en diclorometano seco (30 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota una solución de tribromuro de boro en diclorometano (5.5 ml, 1 M). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se almacenó durante 2 días y después se vertió en agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó en sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida para dar 2-bromo-6-hidroxibenzotiazol como un sólido rosado pálido, 0.60 g, p.f. 203-204°C.

En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 2-bromo-6-hidroxibenzotiazol con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(2-bromobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (3H,t); 2.24 (3H,s); 4.30-4.36 (2H,q); 5.62 (1H,s); 7.20(1H,dd); 7.42 (1H,d); 7.92 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(2-bromobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(2-bromobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como una goma de color amarillo pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (3H,s); 5.70 (1H,s); 7.22 (1H,dd); 7.46 (1H,d); 7.94 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(2-bromobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(2-bromobenzotiazolil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un aceite incoloro.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.19 (3H,s); 5.52 (1H,s); 6.73 (1H,s); 7.18 (1H,dd); 7.44 (1H,dd); 7.93 (1H,d).

### Ejemplo 27

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(2-clorobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 42)*

En un procedimiento similar al del paso uno 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 2-cloro-6-hidroxibenzotiazol (preparación descrita en la patente de Estados Unidos N° 4873346) con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(2-clorobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como un aceite marrón pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.34 (3H,t); 2.22 (3H,s); 4.30-4.36 (2H,q); 5.62 (1H,s); 7.20 (1H,dd); 7.40 (1H,d); 7.88 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(2-clorobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(2-bromobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como una goma de color anaranjado pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (3H,s); 5.68 (1H,s); 7.22 (1H,dd); 7.42 (1H,d); 7.92 (1H,d).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 1, se condensó ácido 2-(2-clorobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(2-clorobenzotiazolil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como una goma de color amarillo pálido.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70 (6H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 5.52 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.20 (1H,dd); 7.42 (1H,dd); 7.90 (1H,d).

## ES 2 353 124 T3

### Ejemplo 28

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (compuesto N° 90 de la tabla 20)*

5

#### Etapa 1

*Preparación de clorhidrato de 1-cloro-6-metilhept-4-in-6-ilamina*

10 Paso 1

*Preparación de 6-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano*

15 Se agregó gota a gota *n*-butil litio (97.6 ml, 2.5 M en hexanos) en el transcurso de 0.5 hora a una solución en agitación de 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano (55.1 g) en tetrahidrofurano seco (450 ml) en atmósfera de nitrógeno a -70°C. La mezcla se agitó durante 1.5 horas a -70°C, se permitió que alcanzara -15°C y después se le agregó gota a gota una solución de 1-cloro-3-yodopropano (55.0 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml) en el transcurso de 20 minutos mientras se permitía que la temperatura de la reacción se elevara lentamente hasta 0°C. Al completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.25 horas y después se almacenó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (tres veces); se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido como un líquido anaranjado, 78.5 g.

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.00 (12H,s); 0.46 (4H,s); 1.30 (6H,s); 1.76 (2H,m); 2.18 (2H,t); 2.46 (2H,t).

25

#### Paso 2

*Preparación de clorhidrato de 1-cloro-6-metilhept-4-in-6-ilamina*

30

El producto del paso 1 (78.5 g) se agitó a -5°C y se le agregó lentamente ácido clorhídrico acuoso diluido (785 ml, 2 M), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 30°C durante la adición. Al completarse la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente, se lavó con éter dietílico (dos veces); se evaporó a presión reducida y el agua residual se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno. El sólido obtenido se disolvió en diclorometano, se secó en sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido como un sólido de color crema, 36.5 g.

35

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.74 (6H,s); 1.97 (2H,m); 2.39 (2H,m); 3.68 (2H,t); 8.80 (3H, señal ancha).

40

#### Etapa 2

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 1, se condensó ácido 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con clorhidrato de 1-cloro-6-metilhept-4-in-6-ilamina para dar 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida como un sólido amarillo, p.f. 133-135°C.

45

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.70 (6H,s); 1.95 (2H,q); 2.22 (3H,s); 2.40 (2H,t); 3.68 (2H,t); 5.62 (1H,s); 6.68 (1H,s); 7.18 (1H,m); 7.48 (1H,(1d)); 8.04 (1H,d); 8.26 (1H,m); 8.82 (1H,d).

50

### Ejemplo 29

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (compuesto N° 21 de la tabla 20)*

55

A una solución en agitación de 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (0.61 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) se le agregó cianuro de potasio (0.17 g) y la mezcla se calentó a 100°C durante 6.25 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se almacenó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y los extractos se combinaron, se lavaron con agua (dos veces), se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite. El aceite se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 1:1 en volumen) para dar 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida como un sólido amarillo, 0.27 g, p.f. 140-141°C.

60

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.68 (6H,s); 1.86 (2H,q); 2.22 (3H,s); 2.40 (2H,t); 3.66 (2H,t); 5.62 (1H,s); 6.68 (1H,s); 7.18 (1H,m); 7.48 (1H,dd); 8.04 (1H,d); 8.26 (1H,m); 8.82 (1H,d).

65

## ES 2 353 124 T3

En un procedimiento similar al del ejemplo 29, se hizo reaccionar 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida con cianuro de potasio para dar 2-(benzotiazolil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (compuesto N° 21 de la tabla 34) como una goma amarilla.

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68 (6H,s); 1.82-1.90 (2H,m); 2.22 (3H,s); 2.40 (2H,t); 2.56 (2H,t); 5.54 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.24 (1H,dd); 7.58 (1H,d); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s).

10 En un procedimiento similar al del ejemplo 29, se hizo reaccionar 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida con cianuro de potasio para dar 2-(5-cloropiridil-3-oxi)-2-metiltio-*N*-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (compuesto N° 148 de la tabla 31) como un aceite amarillo.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.82-1.90 (2H,m); 2.16 (3H,s) 2.38-2.42 (2H,t); 2.54-2.58 (2H,t); 5.50 (1H,s); 6.62 (1H,s); 7.38 (1H,m); 8.31 (2H,m).

15

### Ejemplo 30

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-metiltio-*N*-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida (compuesto N° 4 de la tabla 13)*

20

#### Etapa 1

##### *Preparación de clorhidrato de 6-amino-1-ciano-6-metilhept-4-ino*

25 A una solución en agitación de 6-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano (1.00 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) se le agregó cianuro de potasio (0.21 g), la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (tres veces), los extractos se combinaron, se lavaron con agua (dos veces), se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar 6-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano como un aceite rojo, 0.95 g.

30

El aceite se mezcló con ácido clorhídrico acuoso (9.5 ml, 2 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.25 horas. La fase acuosa se lavó con éter dietílico (dos veces) y después se evaporó a presión reducida eliminando las trazas finales de agua mediante destilación azeotrópica con tolueno para dar clorhidrato de 6-amino-1-ciano-6-metilhept-4-ino como un sólido amarillo, 0.59 g.

35

#### Etapa 2

40 En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 1, se condensó ácido 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-(metiltio)acético con clorhidrato de 1-ciano-6-metilhept-4-in-6-ilamina para dar 2-(3,5-diclorofenoxi)-2-metiltio-*N*-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)acetamida como un sólido blancuzco, p.f. 113-114°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66 (6H,s); 1.82-1.90 (2H,m); 2.16 (3H,s); 2.40 (2H,t); 2.54 (2H,t); 5.44 (1H,s); 6.56 (1H,s); 6.94 (2H,d); 7.10 (1H,m).

45

### Ejemplo 31

*Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 44)*

50

#### Paso 1

##### *Preparación de 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo*

55

A una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0.32 g, al 80% en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le agregó una solución de 2-metilamino-6-hidroxi-benzotiazol (preparación indicada en *J. Org. Chem. (1970)*, 35, N° 12, 4103-4108; 1.80 g) en *N,N*-dimetilformamida en el transcurso de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 hora y después se agregó 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo (2.60 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) en el transcurso de 5 minutos, la mezcla se agitó durante 2 horas y después se almacenó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo (tres veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (dos veces), se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite. El aceite se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo (95:5 a 5:95 en volumen) para dar 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como una goma de color anaranjado oscuro, 0.97 g.

60

65

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.34 (3H,t); 2.22 (3H,s); 3.10 (3H,s); 4.28-4.36 (2H,m); 5.38 (1H,bs); 5.54(1H,s); 7.02 (1H,dd); 7.30 (1H,m); 7.46 (1H,d).

## ES 2 353 124 T3

### Paso 2

#### *Preparación del ácido 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético*

5 En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 1, se hidrolizó 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como un sólido marrón pálido, p.f. 115-118°C.

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm: 2.06 (3H,s); 2.84 (3H,s); 5.76 (1H,s); 6.88 (1H,dd); 7.24 (1H,d); 7.36 (1H,m).

10

### Paso 3

15 En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con clorhidrato de 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(2-metilaminobenzotiazolil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido amarillo pálido, p.f. 68-71°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 3.12 (3H,s); 5.25 (1H,bs); 5.42 (1H,s); 6.78 (1H,bs); 6.98-7.02 (1H,dd); 7.28 (1H,m); 7.47-7.51 (1H,d).

20

### Ejemplo 32

25 *Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromo-8-cloroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 25)*

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 19, se hidrolizó 6-amino-3-bromo-8-cloroquinolina [preparación indicada en *J Am Chem Soc* (1955); 77, 4175-4176] para dar 3-bromo-8-cloro-6-hidroxiquinolina como un sólido marrón.

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.00 (1H,d); 7.52 (1H,d); 8.17 (1H,d); 8.77 (1H,d); señal muy ancha a 7 ppm para OH.

35 En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 5, se hizo reaccionar 3-bromo-8-cloro-6-hidroxiquinolina con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(3-bromo-8-cloroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo como una goma amarilla.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37 (3H,t); 2.23 (3H,s); 4.28-4.40 (2H,m); 5.69 (1H,s); 7.08 (1H,d); 7.68 (1H,d); 8.25 (1H,d); 8.90 (1H,d).

40

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(3-bromo-8-cloroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo a ácido 2-(3-bromo-8-cloroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético como un sólido incoloro.

45 <sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm: 2.17 (3H,s); 6.16 (1H,s); 7.52 (1H,d); 7.86 (1H,d); 8.68 (1H,d); 8.93 (1H,d).

50 En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(3-bromo-8-cloroquinolinil-6-oxi)-2-(metiltio)acético con clorhidrato de 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(3-bromo-8-cloroquinolinil-6-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida como un sólido incoloro, p.f. 166-167°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.70 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.60 (1H,s); 6.66 (1H,bs); 7.12 (1H,d); 7.64 (1H,d); 8.28 (1H,d); 8.92 (1H,d).

55

### Ejemplo 33

60 *Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(1-metilindazolil-5-oxi)-2-(metiltio)-N-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida (compuesto N° 2 de la tabla 45)*

#### Paso 1

#### *Preparación de 5-amino-1-metilindazol*

65 A una solución en agitación de 1-metil-5-nitroindazol (3.24 g comercial) en ácido clorhídrico concentrado (75 ml) se le agregó polvo de hierro (3.53 g) en porciones en el transcurso de 10 minutos, permitiendo que la temperatura de reacción se elevara gradualmente hasta 52°C. Al completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70-75°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se almacenó durante 18 horas. La mezcla se enfrió rápidamente

## ES 2 353 124 T3

mediante la adición de hielo, después se llevó a pH 9 con hidróxido de sodio acuoso, se filtró y el filtrado y los sólidos insolubles se extrajeron con acetato de etilo (tres veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio y después se evaporaron a presión reducida para dar 5-amino-1-metilindazol como un sólido marrón pálido.

5

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.92 (3H,s); 4.80 (2H,s); 6.74(1H,m); 6.82 (1H,dd); 7.32 (1H,d); 7.66 (1H,s).

Se calentó 5-amino-1-metilindazol (1.56 g) en ácido fosfórico (13 ml) que contenía agua (3 ml) a 180°C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (5 ml) y después se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso. El sólido que precipitó se separó por filtración de la solución, se lavó con agua fría, después se aspiró hasta sequedad y se hidrolizó para dar 5-hidroxi-1-metilindazol como un sólido marrón, (1.18 g).

15

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ppm: 3.96 (3H,s); 6.94 (2H,m); 7.44 (1H,d); 7.80 (1H,s); 9.14 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 1 del ejemplo 31, se hizo reaccionar 5-hidroxi-1-metilindazol con 2-bromo-2-(metiltio)acetato de etilo para dar 2-(1-metilindazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo.

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (3H,t); 2.24 (3H,s); 4.06 (3H,s); 4.30-4.38 (2H,m); 5.58 (1H,s); 7.20 (1H,dd); 7.26 (1H,s); 7.36 (1H,d); 7.90 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 2 del ejemplo 5, se hidrolizó 2-(1-metilindazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acetato de etilo para dar ácido 2-(1-metilindazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acético.

25

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (3H,s); 4.06 (3H,s); 5.60 (1H,s); 7.22 (1H,dd); 7.28 (1H,d); 7.36 (1H,d); 7.92 (1H,s).

En un procedimiento similar al del paso 3 del ejemplo 5, se condensó ácido 2-(1-metilindazolil-5-oxi)-2-(metiltio)acético con 4-amino-4-metilpent-2-ino para dar 2-(1-metilindazolil-5-oxi)-2-metiltio-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)acetamida.

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 4.06 (3H,s); 5.46 (1H,s); 6.81 (1H,s); 7.16 (1H,dd); 7.30 (1H,d); 7.36 (1H,d); 7.92 (1H,s).

35

Tabla 142

Esta tabla proporciona datos caracterizadores (NMR, punto de fusión o datos de índice de refracción) para los compuestos que se indican en las tablas 1 a 129.

40

45

50

55

60

65

Compuesto Nº	Tabla Nº	Solvente $\text{CDCl}_3$ : desplazamientos químicos $^1\text{HNMR}$ en ppm de TMS, or punto de fusión pf. o índice de refracción ( $n_D^{20}$ )
2	1	1.68 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.16 (3H,s); 5.41 (1H,s); 6.85 (1H,bs); 7.09 (2H,s).
2	14	1.69 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.64 (1H,s); 6.76 (1H,s); 7.28 (1H,d); 7.40 (1H,dd); 7.47 (1H,dd); 8.09 (1H,m); 8.84 (1H,dd).
2	16	1.70 (3H,s); 1.71 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.65 (1H,s); 6.70 (1H,s); 7.37 (1H,m); 7.69 (1H,dd); 8.06 (1H,d); 9.28 (1H,s); 9.36 (1H,s).
2	18	1.68 (3H,s); 1.69 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.65 (1H,s); 6.73 (1H,s); 7.42 (1H,m); 7.46 (1H,dd); 7.66 (1H,s); 7.86 (1H,s); 8.49 (1H,s); 9.19 (1H,s).

ES 2 353 124 T3

		7.62 (1H,d); 7.82 (1H,d); 8.49 (1H,d); 9.19 (1H,s)	
5	2	20	1.70 (3H,s); 1.71 (3H,s); 1.83 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.18 (1H,d); 7.47 (1H,dd); 8.05 (1H,d); 8.24 (1H,d); 8.82 (1H,m)
10	2	22	1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.83 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.23 (1H,d); 7.42 (1H,dd); 7.71 (1H,dd); 8.09 (1H,d); 8.71 (1H,d)
15	2	23	1.70 (3H,s); 1.71 (3H,s); 1.83 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.20 (1H,d); 7.47 (1H,dd); 8.07 (1H,d); 8.08 (1H,s); 8.73 (1H,d)
20	2	25	1.70 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.60 (1H,s); 6.66 (1H,bs); 7.12 (1H,d); 7.64 (1H,d); 8.28 (1H,d); 8.92 (1H,d)
25	2	26	1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.84 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.60 (1H,s); 6.66 (1H,s); 7.17 (1H,d); 7.85 (1H,d); 8.27 (1H,d); 8.91 (1H,s)
30	2	27	1.68 (3H,s); 1.69 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.21 (3H,s); 5.67 (1H,s); 6.74 (1H,s); 7.25 (1H,m); 7.35 (1H,dd); 7.58 (1H,d); 7.96 (1H,d); 8.49 (1H,d); 9.17 (1H,s)
35	2	31	1.72 (6H,s); 2.18 (3H,s); 2.40 (1H,s); 5.52 (1H,s); 6.64 (1H,s); 7.38 (1H,m); 8.32 (2H,m)
40	2	34	1.78 (3H,s); 1.80 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.20 (3H,s); 5.54 (1H,s); 6.77 (1H,bs); 7.23 (1H,dd); 7.58 (1H,m); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s)
45	2	38	1.70 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.20 (3H,s); 5.51 (1H,s); 6.76 (1H,s); 7.10 (1H,dd); 7.27 (1H,m); 7.72 (1H,d); 8.08 (1H,s)
50	2	41	1.70 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.22 (3H,s); 5.58 (1H,s); 6.56 (1H,s); 7.06 (1H,m); 7.24 (1H,dd); 7.82 (1H,d)
55	2	42	1.70 (6H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 5.52 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.20 (1H,dd); 7.42 (1H,dd); 7.90 (1H,d)
60	2	43	1.69 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.19 (3H,s); 5.52 (1H,s); 6.73 (1H,s); 7.18 (1H,dd); 7.44 (1H,dd); 7.93 (1H,d)
65	2	44	1.70 (3H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 3.12 (3H,s); 5.25 (1H,bs); 5.42 (1H,s); 6.78 (1H,bs); 6.98-7.02 (1H,dd); 7.28 (1H,m); 7.47-7.51 (1H,d)
	2	45	1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 4.06 (3H,s); 5.46 (1H,s); 6.81 (1H,s); 7.16 (1H,dd); 7.30 (1H,d); 7.36 (1H,d); 7.92 (1H,s)

## ES 2 353 124 T3

2	81	1.67 (3H,s); 1.69 (3H,s); 1.80(s) and 1.82(s) total of 3H; 2.72(s) and 2.83(s) total of 3H; 5.28(s) and 5.33(s) total of 1H; 6.81(s) and 6.94(s) total of 1H; 7.29(dd) and 7.33(dd) total of 1H; 7.67(m) and 7.79(m) total of 1H; 8.09(m) and 8.94(m) total of 1H.
3	1	1.67 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.11 (3H,s); 2.15 (3H,s); 2.27 (6H,s); 5.43 (1H,s); 6.67 (2H,m); 7.77 (1H,bs).
3	31	1.70 (6H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 5.48 (1H,s); 6.62 (1H,bs); 7.38 (1H,m); 8.30-8.32 (2H,m).
3	78	1.66 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.70(s) and 2.82(s) total of 3H; 5.22(s) and 5.46(s) total of 1H; 6.68(s) and 6.88(s) total of 1H; 7.44(m) and 7.5 (m) total of 1H; 8.36-8.42 (2H,m).
4	1	1.68 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.16 (3H,s); 5.42 (1H,s); 6.58 (1H,bs); 6.94 (2H,d); 7.09 (1H,t).
4	2	1.28 (3H,s); 1.66 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.27 (2H,m); 5.44 (1H,s); 6.54 (1H,s); 6.92 (2H,d); 7.08 (1H,m).
4	7	1.71 (6H,s); 2.16 (3H,s); 3.38 (3H,s); 4.12 (2H,s); 5.44 (1H,s); 6.59 (1H,bs); 6.93 (2H,s); 7.10 (1H,s).
4	13	1.66 (6H,s); 1.82-1.90 (2H,m); 2.16 (3H,s); 2.40 (2H,t); 2.54 (2H,t); 5.44 (1H,s); 6.56 (1H,s); 6.94 (2H,d); 7.10 (1H,m).
4	48	1.62, 1.64, 1.65 (4x3H,3s); 1.80 and 1.81 (2x3H,2s); 2.67 and 2.77 (2x3H,2s); 5.18 and 5.40 (2H,2s); 6.64 and 6.82 (2H,2bs); 6.98 and 7.06 (2x2H,2s); 7.10 and 7.12 (2H,2s).
4	54	1.67, 1.69 and 1.70 (4x3H,3s); 2.69 and 2.77 (2x3H,2s); 3.37 (3H,s); 4.11 (2H,s); 5.19 and 5.36 (2H,2s); 6.63 and 6.86 (2H,2bs); 6.98 and 7.06 (2x2H,2s); 7.13 and 7.14 (2H,2s).
4	95	1.66 (3H,s); 1.67 (3H,s); 1.82 (3H,s); 3.14 (3H,s); 5.27 (1H,s); 6.73 (1H,bs); 7.04 (2H,d); 7.15 (1H,t).
4	101	1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 3.13 (3H,s); 3.35 (3H,s); 4.10 (2H,s); 5.30 (1H,s); 6.78 (1H,bs); 7.02 (2H,s); 7.13 (1H,s).
9	1	1.67 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.15 (3H,s); 2.36(6H,s); 5.42 (3H,s); 6.71 (1H,bs); 6.75 (2H,s).
11	32	1.67 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.20 (3H,s); 5.52 (1H,s); 6.46 (1H,s); 6.92 (2H,s).

ES 2 353 124 T3

12	1	1.67 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.18 (3H,s); 3.78 (6H,s); 5.46 (1H,s); 6.19 (3H,s); 6.70 (1H,bs)
12	20	1.73 (6H,s); 2.21 (3H,s); 3.38 (3H,s); 4.12 (2H,s); 5.62 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.18 (1H,d); 7.74 (1H,dd); 8.06 (1H,d); 8.25 (1H,d); 8.82 (1H,d)
12	34	1.72 (3H,s); 1.73 (3H,s); 2.20 (3H,s); 3.39 (3H,s); 4.12 (2H,s); 5.56 (1H,s); 6.77 (1H,s); 7.22 (1H,dd); 7.58 (1H,m); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s)
16	1	1.68 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.17 (3H,s); 3.83 (3H,s); 5.45 (1H,s); 6.59 (1H,bs); 6.79 (1H,t); 6.89 (2H,m)
16	48	1.61, 1.63, 1.65 and 1.66 (12H,s); 1.81 and 1.82 (6H,2s); 2.69 and 2.79 (6H,2s); 3.83 and 3.84 (6H,2s); 5.20 and 5.42 (2H,2s); 6.66 and 6.83 (2H,2bs); 6.86 (1H,t); 6.92 (3H,m); 6.98 (2H,m)
17	1	1.68 (6H,s); 1.83 (3H,s); 2.17 (3H,s); 3.79 (3H,s); 5.43 (1H,s); 6.46 (1H,s); 6.63 (3H,s)
17	48	0.63, 1.65 and 1.66 (12H,3s); 1.80 and 1.82 (6H,2s); 2.68 and 2.76 (6H,2s); 3.78 and 3.79 (6H,2s); 5.17 and 5.38 (2H,2s); 6.54 (1H,t); 6.62 (1H,t); 6.67 (4H,m); 6.73 (1H,t); 6.82 (1H,bs)
17	95	1.66 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.82 (3H,s); 3.14 (3H,s); 3.80 (3H,s); 5.23 (1H,s); 6.58 (1H,s); 6.70 (3H,m)
21	20	1.68 (6H,s); 1.86 (2H,q); 2.22 (3H,s); 2.40 (2H,t); 3.66 (2H,t); 5.62 (1H,s); 6.68 (1H,s); 7.18 (1H,m); 7.48 (1H,dd); 8.04 (1H,d); 8.26 (1H,m); 8.82 (1H,d)
21	34	1.68 (6H,s); 1.82-1.90 (2H,m); 2.22 (3H,s); 2.40 (2H,t); 2.56 (2H,t); 5.54 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.24 (1H,td); 7.58 (1H,d); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s)
23	1	1.67 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.15 (3H,s); 5.42 (1H,s); 6.69 (1H,bs); 6.95 (2H,d); 7.30 (2H,s)
23	1	1.60 (3H,s); 1.61 (3H,s); 1.75 (3H,s); 2.08 (3H,s); 5.36 (1H,s); 6.81 (2H,d); 7.36 (2H,s)
28	34	1.73 (6H,s); 2.17 (3H,s); 3.38 (3H,s); 4.12 (2H,s); 5.50 (1H,s); 6.63 (1H,bs); 7.38 (1H,t); 8.31 (1H,d); 8.33 (1H,d)

ES 2 353 124 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45

38	1	1.68 (6H,s); 1.81 (3H,s); 2.18 (3H,s); 5.48 (1H,s); 6.67 (1H,bs); 6.90 (1H,s); 6.96 (2H,m); 7.36 (1H,l).
42	1	1.66 (6H,s); 1.82 (3H,s); 2.17 (3H,s); 5.43 (1H,s); 6.57 (3H,m); 6.63 (1H,bs)
90	20	1.70 (6H,s); 1.95 (2H,q); 2.22 (3H,s); 2.40 (2H,q); 3.68 (2H,l); 5.62 (1H,s); 6.68 (1H,s); 7.18 (1H,m); 7.48 (1H,dd); 8.04 (1H,d); 8.26 (1H,m); 8.82 (1H,d).
90	34	1.68 (6H,s); 1.92-2.00 (2H,m); 2.20 (3H,s); 2.40 (2H,l); 3.66 (2H,l); 5.54 (1H,s); 6.72 (1H,s); 7.22-7.26 (1H,dd); 7.58 (1H,d); 8.09 (1H,d); 8.92 (1H,s).
91	31	1.68 (6H,s); 1.84 (3H,s); 2.18 (3H,s); 5.48 (1H,s); 6.62 (1H,bs); 7.52 (1H,m); 8.34 (1H,d); 8.42 (1H,m).
91	125	1.67 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.84 (3H,s); 3.18 (3H,s); 5.32 (1H,s); 6.82 (1H,s); 7.66 (1H,m); 8.44 (1H,s); 8.46 (1H,s).
135	1	1.67 (3H,s); 1.68 (3H,s); 1.82 (3H,s); 2.16 (3H,s); 2.36 (3H,s); 2.43 (3H,s); 5.43 (1H,s); 6.73 (1H,bs); 6.85 (2H,m); 7.17 (1H,d).
136	1	1.66 (3H,s); 1.67 (3H,s); 1.81 (3H,s); 2.15 (3H,s); 5.44 (1H,s); 6.70 (4H,m); 7.04 (2H,d); 7.14 (1H,l); 7.27 (2H,l); 7.36 (2H,l).
148	31	1.68 (3H,s); 1.70 (3H,s); 1.82-1.90 (2H,m); 2.16 (3H,s); 2.38-2.42 (2H,l); 2.54-2.58 (2H,l); 5.50 (1H,s); 6.62 (1H,s); 7.38 (1H,m); 8.31 (2H,m).
149	31	1.04 (3H,l); 1.62 (6H,s); 1.92-2.04 (4H,m); 2.38-2.42 (2H,l); 3.68 (2H,l); 4.46 (1H,l); 6.30 (1H,s); 7.26 (1H,m); 8.28 (2H,m).
319	125	1.68 (6H,s); 1.82 (3H,s); 3.18 (3H,s); 5.50 (1H,s); 7.18 (1H,s); 7.24 (1H,s); 8.06 (1H,s); 8.24 (1H,s).

Ejemplo 34

Este ejemplo que ilustra las propiedades fungicidas de los compuestos de fórmula (1).

Los compuestos se probaron en un ensayo de discos de hojas con los métodos que se describen a continuación. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron con agua a 200 ppm. En el caso de la prueba en *Pythium ultimum*, se disolvieron en DMSO y se diluyeron con agua a 20 ppm.

*Erysiphe graminis f. sp. hordei* (oidio en cebada). Se colocaron trozos de hojas de cebada sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar que se secan completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

*Erysiphe graminis f. sp. tritici* (oidio en trigo). Se colocaron trozos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar que se secan completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

## ES 2 353 124 T3

5 *Puccinia recondita f.sp. tritici* (roya marrón en trigo). Se colocaron trozos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar que se secaran completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto nueve días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

10 *Septoria nodorum* (mancha de la pluma del trigo): Se colocaron trozos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar que se secaran completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

15 *Pyrenophora teres* (manchas en red en cebada): Se colocaron trozos de hojas de cebada sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de permitir que se secaran completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

20 *Pyricularia oryzae* (tizón del arroz): Se colocaron trozos de hojas de arroz sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de permitir que se secaran completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

25 *Botrytis cinerea* (moho gris): Se colocaron trozos de hojas de guisante sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de permitir que se secaran completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

30 *Phytophthora infestans* (tizón tardío de la papa en tomate): Se colocaron trozos de hojas de tomate sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de permitir que se secaran completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida. *Plasmopara viticola* (moho algodonoso de la vid): Se colocaron trozos de hojas de vid sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de prueba. Después de permitir que se secaran completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto siete días después de la inoculación como preventivo de la actividad fungicida.

40 *Pythium ultimum* (podredumbre): Se mezclaron fragmentos de micelio del hongo, preparados a partir de un cultivo líquido fresco, en caldo de patata dextrosa. Una solución del compuesto de prueba en dimetilsulfóxido se diluyó con agua a 20 ppm, después se colocó en una placa de microtitulación de 96 pocillos y se le agregó el caldo nutriente que contenía las esporas del hongo. La placa de prueba se incubó a 24°C y se determinó fotométricamente la inhibición del crecimiento después de 48 horas.

Los compuestos siguientes (primero el número de compuesto, seguido del número de tabla entre paréntesis) produjeron al menos un 60% de control de las infecciones fúngicas siguientes a una concentración de 200 ppm:

50 *Plasmopara viticola*, compuestos 2(1), 2(14), 2(20), 2(22), 2(23), 2(26), 2(31), 2(34), 2(38), 2(40), 2(41), 2(42), 2(43), 3(1), 3(31), 3(78), 4(1), 4(2), 4(7), 4(13), 4(48), 4(95), 4(101), 9(1), 12(1), 12(34), 17(1), 21(20), 21(34), 22(1), 23(1), 25(31), 38(1), 42(1), 90(20), 90(34), 91(31), 148(31), 149(31);

55 *Phytophthora infestans*, compuestos 2(1), 2(14), 2(16), 2(18), 2(20), 2(22), 2(23), 2(26), 2(27), 2(31), 2(38), 2(41), 2(44), 3(1), 3(31), 3(78), 4(1), 4(7), 4(13), 4(48), 4(95), 4(101), 9(1), 12(1), 12(34), 17(1), 21(20), 21(34), 22(1), 23(1), 25(31), 38(1), 42(1), 90(20), 90(34), 91(31), 135(1), 148(31), 149(31);

60 *Erysiphe graminis f.sp. tritici*, compuestos 2(14), 2(16), 2(20), 2(22), 2(23), 2(34), 3(1), 4(1), 4(7), 9(1), 12(34), 16(1), 16(95), 17(1), 21(20), 38(1), 90(20), 90(34), 91(125);

*Pyricularia oryzae*, compuestos 2(16), 2(42), 17(95);

*Botrytis cinerea*, compuestos 2(1), 2(22), 2(27), 3(1), 4(1), 4(101), 9(1), 17(1), 90(34), 136(1);

65 *Pyrenophora teres*, compuestos 2(16), 17(48);

*Erysiphe graminis f. sp. hordei*, compuestos 2(1), 2(14), 2(16), 2(20), 2(22), 2(23), 2(26), 2(44), 2(81), 3(1), 3(78), 4(1), 4(2), 4(7), 4(48), 9(1), 12(1), 17(1), 21(20), 21(34), 23(1), 90(20), 90(34), 91(31);

## ES 2 353 124 T3

*Puccinia recondita f.sp. tritici*, compuestos 2(16), 3(1), 90(34), 148(31), 149(31);

*Septoria nodorum*, compuestos 21(20), 90(20).

5 Los compuestos siguientes (primero el número de compuesto, seguido del número de tabla entre paréntesis) produjeron al menos un 60% de control de las infecciones fúngicas siguientes a una concentración de 20 ppm:

10 *Pythium ultimum*, compuestos 2(1), 2(14), 2(16), 2(18), 2(20), 2(22), 2(23), 2(26), 2(27), 2(31), 2(34), 2(38), 2(41), 2(42), 2(44), 3(1), 3(31), 3(78), 4(1), 4(7), 4(13), 4(48), 4(95), 4(101), 9(1), 12(1), 12(34), 17(1), 21(20), 21(34), 22(1), 23(1), 25(31), 36(1), 38(1), 42(1), 90(20), 90(34), 91(31), 135(1), 148(31), 149(31).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

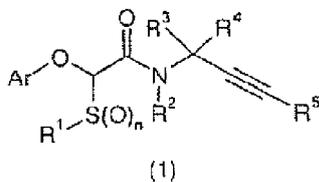
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1):

5

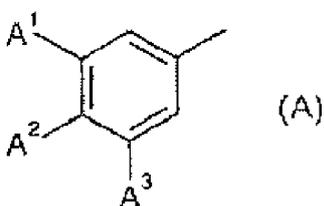


10

15

donde Ar es un grupo de fórmula (A):

20



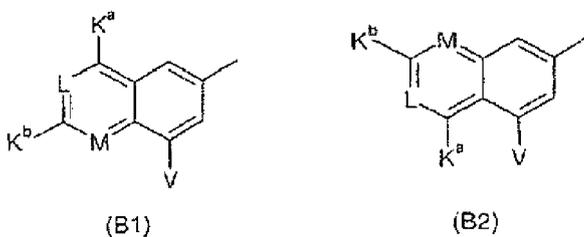
25

30

donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son independientemente H, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, halo(C<sub>1-4</sub>)alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, halo-(C<sub>1-4</sub>)alcoxi, S(O)<sub>m</sub>(C<sub>1-4</sub>)alquilo donde m es 0

Ar es un grupo de fórmula (B1) o (B2):

35



40

45

donde L y M son independientemente N, N-óxido o CQ, con la excepción de que no más de uno de L o M sea N-óxido;

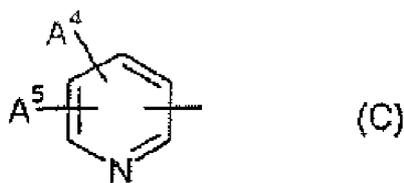
50

K<sup>a</sup> y K<sup>b</sup> son H

V es H, halo o C<sub>1-6</sub>alquilo

Q es H, halo, C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, halo(C<sub>1-8</sub>)alquilo, o Ar es un grupo de fórmula (C);

55



60

65

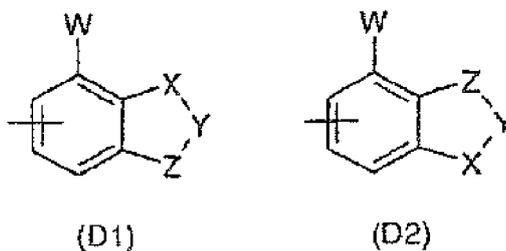
donde A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son independientemente H, halo, o

## ES 2 353 124 T3

Ar es un grupo unido por 5- o 6- de fórmula (D1) o (D2);

5

10



15

donde W es H, halo o C<sub>1-4</sub>alquilo

X es N o N-C<sub>1-4</sub>alquilo,

20

Y es CR, N u O

Z es CR, N, N-C<sub>1-4</sub>alquilo, O o S,

25

R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquilo, mono-(C<sub>1-4</sub>)alquilamino, donde los enlaces que unen X, Y y Z con el anillo benceno fusionado son enlaces dobles o simples adecuados para las valencias de X, Y y Z, con la condición de que sólo uno de Y y Z puede ser O, sólo uno de Y y Z puede ser CH o CR y sólo uno de X y Z puede ser N-C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>1</sup> es metilo o etilo;

30

R<sup>2</sup> es H,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente C<sub>1-3</sub>alquilo, siempre que la cantidad total de sus átomos de carbono combinados no exceda de 4, o

35

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen al átomo de carbono al cual están enlazados para formar un carbociclo de 3 o 4 miembros.

R<sup>5</sup> es H, C<sub>1-4</sub>alquilo en el cual el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, o

40

R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido,

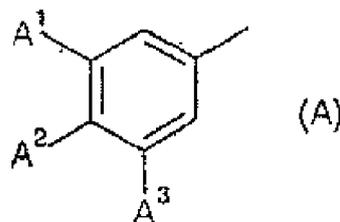
en el cual los anillos o residuos fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores de R<sup>5</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano, nitro y

45

n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo de fórmula (A):

50



55

60

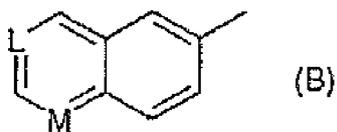
donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son independientemente H, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, haloC<sub>1-4</sub>alcoxi, S(O)<sub>m</sub>(C<sub>1-4</sub>)alquilo donde m es 0 o

65

ES 2 353 124 T3

Ar es un grupo de fórmula (B);

5

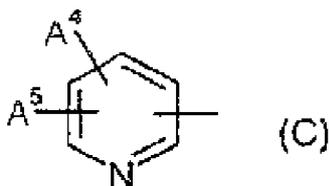


donde uno de L y M es N y el otro es CQ; Q es H, halo, C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, halo(C<sub>1-8</sub>)alquilo o

10

Ar es un grupo de fórmula (C):

15

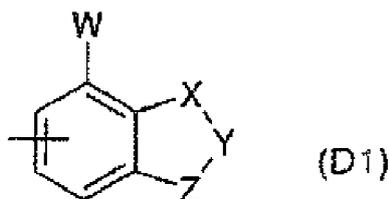


donde A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son independientemente H, halo, o

25

Ar es un grupo unido por 5- o 6- de fórmula (D1):

30



35

donde W es H, halo o C<sub>1-4</sub>alquilo,

X es N o N-C<sub>1-4</sub>alquilo,

40

Y es CH, N u O

Z es CH, N, N-C<sub>1-4</sub>alquilo, O o S, y

45

donde los enlaces que unen X, Y y Z con el anillo benceno fusionado son enlaces dobles o simples adecuados para las valencias de X, Y y Z, con la condición de que sólo uno de Y y Z puede ser O, sólo uno de Y y Z puede ser CH y sólo uno de X y Z puede ser N-C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>1</sup> es metilo o etilo;

50

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente C<sub>1-3</sub>alquilo, siempre que la cantidad total de sus átomos de carbono combinados no exceda de 4, o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen al átomo de carbono al cual están enlazados para formar un carbociclo de 3 o 4 miembros.

55

R<sup>5</sup> es H, C<sub>1-4</sub>alquilo en el cual el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi, ciano, o

60

R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, en el cual los anillos fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores de R<sup>5</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, ciano, nitro, y n es 0, 1 o 2.

65

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo de fórmula (A); en el cual A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son todos cloro o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos cloro, bromo o fluoro y A<sup>2</sup> es H o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos metilo o metoxi y A<sup>2</sup> es H, cloro, bromo o alquiltio, o A<sup>1</sup> es metoxi, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es cloro, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es etilo, o A<sup>1</sup> es cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi y ambos A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son H, o ambos A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son H y A<sup>2</sup> es cloro o bromo, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es alquiltio y A<sup>3</sup> es H.

## ES 2 353 124 T3

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo de fórmula (B1) o (B2) en el cual M es N y L es CQ, o L y M son ambos N, o L es N y M es CQ, o L y M son ambos CQ y Q es H o halo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo piridina de fórmula (C) y la cadena lateral amida del ácido alcanico en el compuesto de fórmula general (1) está unida al anillo de piridina en la posición 3.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 donde en el grupo (C), A<sup>4</sup> es H y A<sup>5</sup> es halo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo de fórmula (D1) o (D2) en el que W es H, halo o C<sub>1-4</sub>alquilo,

(1) X es N, Y es CR, Z es O, S o N-C<sub>1-4</sub>alquilo, y R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquilo, o mono-C<sub>1-4</sub>alquilamino, donde el enlace X-Y es un enlace doble en tanto que el enlace Y-Z y los enlaces que unen X y Z con el anillo de benceno son enlaces simples; o

(2) X e Y son N y Z es O, S o N-C<sub>1-4</sub>alquilo, donde el enlace X-Y es un enlace doble en tanto que el enlace Y-Z y los enlaces que unen X y Z con el anillo de benceno son enlaces simples; o

(3) X es N, Y es O, Z es CR, y R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquilo, o mono-C<sub>1-4</sub>alquilamino, donde los enlaces X-Y e Y-Z son enlaces simples en tanto que los enlaces que unen X y Z con el anillo benceno son enlaces dobles; o

(4) X es N-C<sub>1-4</sub>alquilo, Y es N, Z es CR, y R es H, halo, C<sub>1-4</sub>alquil, o mono-C<sub>1-4</sub>alquilamino, donde el enlace Y-Z es un doble enlace en tanto que el enlace Y-Z y los enlaces que unen X y Z con el anillo benceno son enlaces simples.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde el grupo de fórmula (D1) o (D2) es 5- y 6-benzotiazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5- y 6-(2,1-bencisotiazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 5- y 6-benzoxazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5- y 6-(2,1-bencisoxazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 5- y 6-(1H-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C y que tiene opcionalmente un sustituyente N-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(1H-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente N-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(2H-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente N-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5- y 6-(1,2,3-benzotriazolilo); 5- y 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo); 5- y 6-(1H-benzotriazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente N-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(2H-benzotriazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente N-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(2,1,3-benzotriazolilo) y 5-(2,1,3-benzoxadiazolilo); donde cualquiera de los sustituyentes opcionales anteriores se seleccionan entre halo y C<sub>1-4</sub>alquilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde el grupo de fórmula (D1) o (D2) es 5- o 6-benzotriazol que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisotiazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-benzoxazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisoxazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-(1H-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C y que tiene opcionalmente un sustituyente N-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(1H-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente N-C<sub>1-4</sub>alquilo, 6-(1,2,3-benzotriazolilo) o 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo); donde cualquiera de los sustituyentes opcionales anteriores se elige entre halo y C<sub>1-4</sub>alquilo.

10. un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-n-propilo, 3-cloro-n-propilo, fenilo, 4-fluorofenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; y R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-n-propilo, 3-cloro-n-propilo, fenilo, 4-fluorofenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo de fórmula (A) en el cual A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son todos cloro o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos cloro, bromo o fluoro y A<sup>2</sup> es H o metilo, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos metilo o metoxi y A<sup>2</sup> es H, cloro, bromo o alquiltio o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es H y A<sup>3</sup> es etilo, o A<sup>1</sup> es cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi y A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son ambos H, o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son ambos H y A<sup>2</sup> es cloro o bromo, o A<sup>1</sup> es metilo, A<sup>2</sup> es alquiltio y A<sup>3</sup> es H; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; y R<sup>5</sup> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-n-propilo, 3-cloro-n-propilo, fenilo, 4-fluorofenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo de fórmula (B1) o (B2) en el cual L y M son independientemente N, N-óxido o CQ, con la excepción de que no más de uno de L o M sea N-óxido; Q es H o halo, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; y R<sub>5</sub> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-n-propilo, 3-cloro-n-propilo, fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo.

## ES 2 353 124 T3

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 don de Ar es un grupo de fórmula (C) en el cual A<sup>4</sup> es H; y A<sup>5</sup> es halo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; y R<sub>5</sub> es H, metilo hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 don de Ar es un grupo de fórmula (C) en el cual A<sup>4</sup> es H, A<sup>5</sup> es H, halo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sub>5</sub> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, tien-2-ilo o tien-3-ilo; y la cadena lateral amida del ácido alcanoico está unida a la posición 3 del anillo de piridina.
- 10 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un grupo de fórmula (C) en el cual A<sup>4</sup> es H, A<sup>5</sup> es H o halo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sub>5</sub> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo; y la cadena lateral amida del ácido alcanoico está unida a la posición 4 del anillo de piridina.
- 15 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 don de Ar es 5- y 6-benzotiazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisotiazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-benzoxazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C, 5-(2,1-bencisoxazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C, 6-(1*H*-bencimidazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 2-C y que tiene opcionalmente un sustituyente *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 5-(1*H*-indazolilo) que tiene opcionalmente un sustituyente 3-C y que tiene opcionalmente un sustituyente
- 20 *N*-C<sub>1-4</sub>alquilo, 6-(1,2,3-benzotiadiazolilo) o 6-(1,2,3-benzoxadiazolilo), donde cualquiera de los sustituyentes opcionales anteriores se selecciona entre halo o C<sub>1-4</sub>alquilo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo; R<sub>5</sub> es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, 3-ciano-*n*-propilo, 3-cloro-*n*-propilo, fenilo o tien-2-ilo.
- 25 19. Una composición fungicida que contiene una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente adecuado para ello.
- 30 20. Un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición de acuerdo con la reivindicación 19 a una planta, a una semilla de una planta, al sitio de la planta o la semilla, o al suelo o cualquier otro medio de cultivo de la planta.

35

40

45

50

55

60

65